

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE LYON NORD

Année 1979 - N. 177

SYSTEME H L A
ET
CIRRHOSE ALCOOLIQUE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 mai 1979

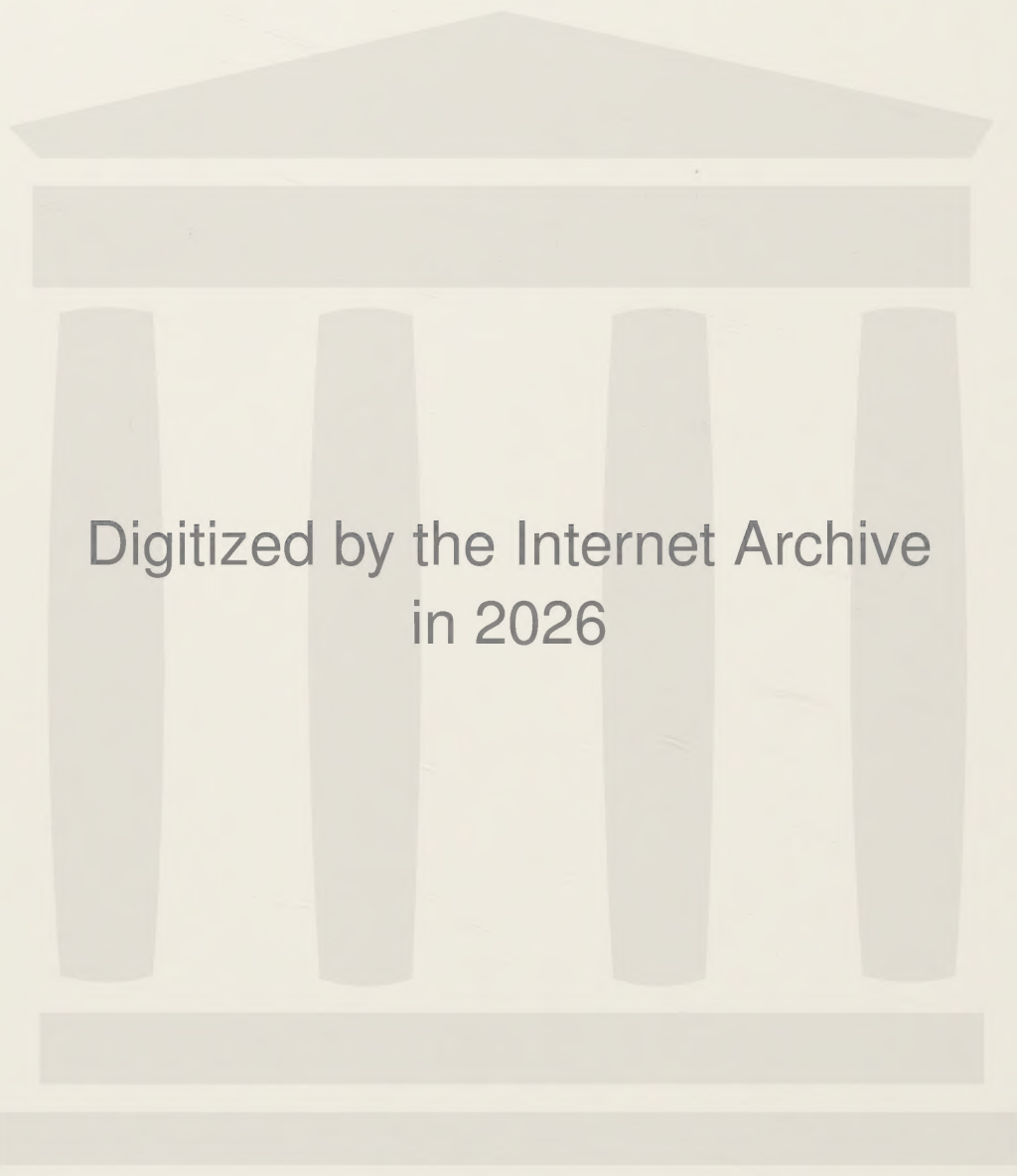
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ANDRIEU Philippe

né le 29 novembre 1952

à Saint-Juéry (Tarn)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0026

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE LYON NORD

Année 1979 - N. 177

SYSTEME H L A
ET
CIRRHOSE ALCOOLIQUE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 mai 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ANDRIEU Philippe

né le 29 novembre 1952

à Saint-Juéry (Tarn)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

U. S. R. DE MÉDECINE LYON NORD

Année 1975-1976

SYSTEME N. 1 A

ET

CIRRHOSE ALCOOLIQUE

THÈSE



à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenu publiquement le 14 mai 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ANDRÉ THOMAS

né le 28 novembre 1952

à Saint-Jay (France)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

8, Avenue Rockefeller

69373 LYON CEDEX 2

TABEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. BRULA

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Professeur SALLE
Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX
Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND
Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur Ph. PICARD

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. VILLE A. (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. GALLET J.
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle COMTE BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I - U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

THESE DE : Monsieur ANDRIEU Philippe

C O M P O S I T I O N d u J U R Y
=====

PRESIDENT :	Professeur BRETTE	U.E.R. LYON NORD
ASSESSEURS :	Professeur SEPETJIAN	U.E.R. LYON NORD
	Docteur SAVOYE (M.C.A.)	U.E.R. LYON NORD
	Docteur TREPO (M.C.A.)	U.E.R. LYON NORD
INVITE :	Docteur BETUEL	

- A mes parents,

*En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.
Qu'ils trouvent ici la récompense de leurs efforts.*

- A mon épouse,

*Pour son amour, ses encouragements et son aide de tous
les instants.*

- A ma fille,

Ce travail doit beaucoup à son calme et à sa gentillesse.

- A la mémoire de mon grand-père,

Il m'a donné l'exemple d'un homme courageux et de caractère.

- A mes grands-parents,

Avec toute mon affection.

- A Martine et Monique,

Pour leur aide efficace.

- A toute ma famille,

- A mes amis.

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur BRETTE

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de
la richesse et de la clarté de son enseignement.*

*Il nous a fait le grand honneur de nous confier
ce travail. Nous espérons ne pas l'avoir trop déçu.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde
et respectueuse reconnaissance.*

A nos juges

Monsieur le Professeur SEPETJIAN

Nous le remercions de nous avoir accueilli avec courtoisie et d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Docteur SAVOYE (M.C.A.)

Il a guidé nos premiers pas en médecine et nous a marqué par sa gentillesse et son sens du malade.

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.

Qu'il soit assuré de notre très sincère gratitude.

Monsieur le Docteur TREPO (M.C.A.)

Nous avons admiré sa gentillesse de tous les instants et sa profonde connaissance de la gastroentérologie.

Il a accepté de juger ce travail. Nous l'en remercions vivement et l'assurons de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur BETUEL

Sans lequel ce travail ne serait pas ce qu'il est. Nous l'avons toujours trouvé disponible à nous écouter et à nous conseiller.

Nous tenons à le remercier particulièrement de l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

A Monsieur le Docteur PILLON

A Monsieur le Docteur ROUHIER

*Ils nous ont toujours accueillis avec sympathie
et nous ont fait bénéficier de leur aide efficace dans la
réalisation de ce travail.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de notre
grande reconnaissance.*

A mes maîtres,

Monsieur le Professeur DUMONT

Monsieur le Professeur GAILLARD

Monsieur le Professeur GIRARD

Monsieur le Professeur LARBRE

Monsieur le Professeur LEJEUNE

Monsieur le Docteur DURAND

Monsieur le Docteur GARDE

Monsieur le Docteur ALEX

Monsieur le Docteur CARTILLIER

INTRODUCTION

L'action toxique de l'éthanol sur le foie a bien été démontrée et le rôle d'autres facteurs tels que la malnutrition, souvent associée à l'alcoolisme chronique, apparaît aujourd'hui secondaire (44).

Les lésions hépatiques sont cependant variables et si la stéatose s'observe de manière presque constante après une intoxication importante et prolongée, il n'en est pas de même pour la cirrhose qui n'est retrouvée que chez 50% des éthyliques chroniques (5). Il existerait donc un facteur de sensibilité individuelle à l'alcool que certains auteurs pensent être de nature génétique (40).

Cette étude se propose de rechercher l'existence d'un tel facteur en utilisant comme marqueur les antigènes d'histocompatibilité, puisque ceux-ci sont génétiquement déterminés. Nous avons pour cela réparti des éthyliques chroniques en deux groupes : malades avec et sans cirrhose, et comparé à l'intérieur de ces deux groupes les fréquences de chaque antigène. Nous avons en outre comparé les fréquences antigéniques de chaque groupe à celle d'un groupe témoin.

De telles méthodes ont déjà été utilisées pour de nombreux travaux qui ont mis en évidence des relations entre certains antigènes du système H.L.A. et des maladies comme la spondylarthrite ankylosante (14), le psoriasis (36), ou l'hémochromatose idiopathique (62).

Nous avons étudié en outre des articles évoquant l'existence d'un éventuel facteur génétique prédisposant au développement de l'alcoolisme chronique (31, 32). Bien que ce ne soit pas le but initial de notre travail,

il nous est paru intéressant de rechercher ce facteur en utilisant la même méthode et en comparant les fréquences antigéniques de l'ensemble de nos éthyliques à celle d'un groupe témoin.

Nous ferons d'abord un bref rappel sur le système H.L.A. et sur certaines relations entre des antigènes de ce système et des maladies. Puis nous essaierons d'étudier les grandes causes de l'alcoolisme, le métabolisme de l'alcool au niveau du foie et d'expliquer les mécanismes qui conduisent aux lésions couramment observées. Nous en viendrons ensuite à notre travail proprement dit avec le protocole utilisé, les résultats et, enfin, les conclusions que l'on peut en tirer.

LE SYSTEME H.L.A.

1 - GENERALITES SUR LA REGION HLA

Chez les vertébrés un groupe de gènes dont les produits sont exprimés sur les cellules contrôle les réactions de rejets aigus qui sont déclenchés par l'introduction de tissu étranger. Cette région génétique complexe représente le système majeur d'histocompatibilité (S.M.H.). Les notions actuelles sur l'organisation génétique des S.M.H. découlent des greffes de tumeur pratiquées sur la souris au début du siècle. L'obtention de lignées consanguines permit assez vite d'attribuer à des gènes dominants le rejet de ces tumeurs. La reconnaissance des produits de ces gènes ne fut établie que bien plus tard en 1936 quand Gorer (35) découvrit dans le sérum des animaux ayant rejeté des tumeurs des anticorps dirigés contre ces structures antigéniques.

Cette nouvelle approche sérologique jointe à l'utilisation des lignées congéniques permit à Snell (63) en 1948 d'établir le système H2 de la souris. Le lien entre les lois de la transplantation établies d'après le comportement des tumeurs greffées et les mécanismes de rejet des tissus normaux fut réalisé par Medawar en 1944 (48). La réaction de transplantation représente une réponse immunologique du receveur vis-à-vis des gènes d'histocompatibilité du donneur. Cette réponse est spécifique assurée par les lymphocytes du receveur doués de mémoire.

Chez l'homme les marqueurs génétiques qui faisaient défaut pour édifier un système analogue au modèle murin furent apportés par deux situations - les transfusions et la grossesse - comparables par les effets immunologiques qu'elles entraînent. Dausset (1954) (17) mit en évidence des

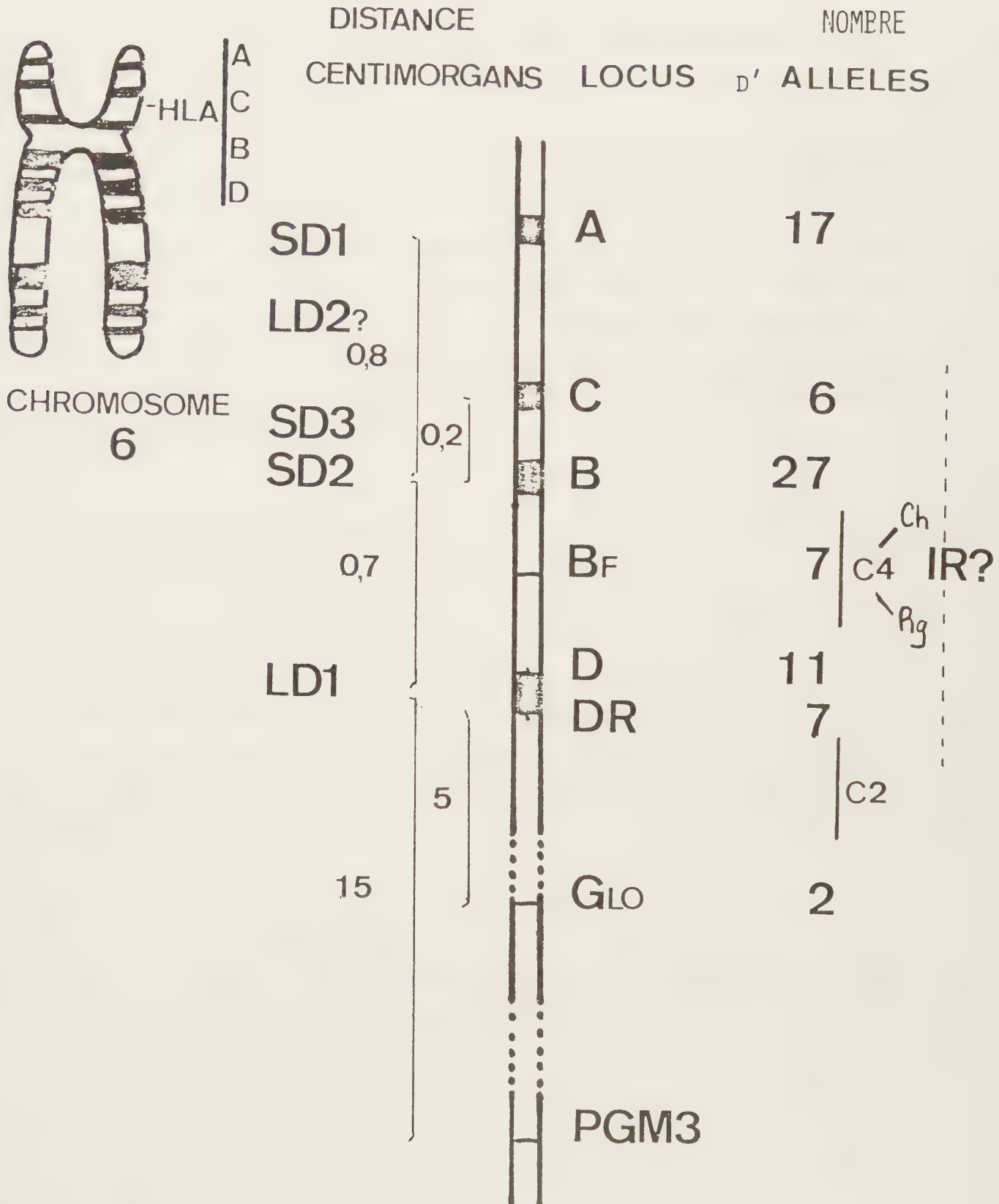
anticorps anti-leucocytaires chez les polytransfusés, Payne et Van Rood (1958) (55, 74) les détectèrent chez les multipares. Ces anticorps utilisés sur les leucocytes de donneurs de sang aboutirent à la détection du premier antigène leucocytaire Mac (Dausset 1958) et du premier système de groupe 4a4b (Van Rood 1962) (75). Dès lors la détection de nouveaux antigènes s'intensifia. L'institution par des "Work-shops" d'Histocompatibilité permit aux participants d'échanger leurs anti-sérums, de vérifier ainsi l'authenticité des antigènes décrits de façon indépendante et d'améliorer les techniques sérologiques. L'analyse de familles sélectionnées montra que les antigènes décrits constituaient un seul système qui reçut une nomenclature internationale en 1968 : HLA : Human Leucocyte Antigen - Locus A (79). Une analyse plus complète de toutes ces étapes et des faits qui seront exposés plus loin figure dans des revues générales (7-15-19-66) ou des volumes récents (64, 68).

Pour les raisons historiques évoquées plus haut, liées à leur mode de découverte, l'importance des S.M.H. fut longtemps restreinte au rôle qu'ils exercent en transplantation. La remarque a été faite que la Nature n'a pas créé les antigènes d'histocompatibilité pour empêcher les chirurgiens de faire des greffes. La découverte d'autres phénomènes allait élargir les perspectives et faire envisager des rôles variés dans le contrôle de la réponse immune qui sont à la base des mécanismes proposés pour expliquer les associations entre antigènes HLA et certaines maladies.

En 1964, Lilly (45) montre que la susceptibilité à une leucémie murine induite par le bacille de Gross est contrôlée par des gènes de la région H2. Benacerraf et Mac Devitt dès 1965 prouvent que la réponse humorale à l'injection de polypeptides est contrôlée génétiquement par des gènes Ir (immune response) localisés dans la région H2 (10).

Schreffler et Owen (60) en 1963 avaient décrit un locus Ss dans la région H2 qui contrôlait le taux d'une protéine sérique (Ss = sérum substance). Il fut démontré par Demant en 1973 que Ss était l'équivalent de la fraction C4 du complément. Chez l'homme Fu et coll. (29) en 1974 décrivent

SCHEMA DE LA REGION HLA



dans une famille un déficit en C2 lié à la région HLA (ce fait fut confirmé par d'autres auteurs).

En 1975, Doherty et Zinkernagel (22) démontrent que le S.M.H. est impliqué dans le contrôle des réactions cellulaires cytotoxiques vis-à-vis des cellules isogéniques infectées par des virus.

Le S.M.H. fait donc partie d'un mécanisme de surveillance par lequel un organisme reconnaît d'abord et élimine ensuite toute cellule aberrante dont la surface est altérée par un virus ou un produit chimique. En somme, le S.M.H. représente une région génétique privilégiée, à compartiments multiples, impliquée dans la surveillance immunologique du "Soi". Cette défense peut faire appel à des substances non spécifiques, comme le complément ou faire intervenir des mécanismes cellulaires plus complexes reposant sur la différenciation des lymphocytes B et sécrétion d'anticorps ou la prolifération de cellules T effectrices.

2 - ORGANISATION DE LA REGION HLA

=====

A - SITUATION

La région HLA, qui représente 1/1000 du matériel génétique humain, est située sur le petit bras du chromosome 6. Cette localisation a été démontrée par hybridation cellulaire, qui consiste en la fusion de cellules d'espèces différentes (souris-homme) facilitée par le virus Sendaï inactivé.

B - CONSTITUTION

Cette région comprend de nombreux loci, dont les fonctions et les moyens d'identification sont différents.

- . 1 3 loci reconnus par des méthodes sérologiques : HLA-A, C, B, indépendants, séparés par un intervalle connu, qui contrôlent des allèles codominants respectivement au nombre de 17, 6 et 27. Ce sont les antigènes HLA classiques, recherchés en pratique courante avant la transplantation, ou pour vérifier leur association avec certaines maladies.
- . 1 Locus HLA-D comprenant 11 allèles, qui régule la réactivité en culture mixte lymphocytaire et la production de lymphocytes T cytotoxiques.
- . 1 locus DRW (D related) équivalent du Ia murin, dont on connaît 7 allèles exprimés sur les lymphocytes B et reconnus par des techniques sérologiques. Ce locus est soit très proche du locus D, soit identique à celui-ci dont il serait la contrepartie sérologique.
- . 1 locus Bf commandant la sécrétion du facteur B de la properdine.
- . La localisation du gène C2 est moins précise, il en est de même pour C4 qui peut-être au-delà de HLA-D. Actuellement on admet que C4 comprend comme allèles les deux groupes érythrocytaires Chido et Rodgers.
- . Des gènes IR probablement localisés entre HLA B et D sans preuve formelle
- . D'autres gènes sont situés sur le chromosome 6, à une distance éloignée de la région HLA, leur localisation est imprécise, il s'agit principalement des enzymes phosphoglucomutase 3 (PGM 3) et glyoxalase 1 (Glo).

Les associations entre HLA et maladies ayant intéressé les antigènes HLA-A, B, D, et plus récemment DRW, seuls ceux-ci retiendront notre attention.

C - LES ANTIGENES HLA A, B, C

Ce sont des marqueurs glyco-protéiques de poids moléculaire 45.000, situés sur la membrane de toutes les cellules nucléées, y compris les plaquettes. Les hématies en sont dépourvues. Ils sont détectés par des méthodes sérologiques utilisant des antisérums et du complément.

Locus A	Remarques	Locus B	Remarques	Locus C	
A 1		B 5		CW 1	
A 2		B 7		CW 2	
A 3		B 8		CW 3	
A 9		B 12		CW 4	
A 10		B 13		CW 5	
A 11		B 14		CW 6	T7
A 25 (10)		B 15			
A 26 (10)		B 17			
A 28		B 18			
A 29		B 27			
AW 19		B 37			
AW 23 (9)		B 40			
AW 24 (9)		BW 16			
AW 30		BW 21			
AW 31		BW 22			
AW 32		BW 35			
AW 33		BW 36 (16)			LD 107
• AW 34	Malay 2 Noirs	BW 39 (16)			LD 108
• AW 36	Mo* Noirs	BW 41			LD 9
• AW 43	Africains	• BW 42	MWA Noirs		LD 16
		BW 44 (12)			LD 17
		• BW 45 (12)	TT Africains		
		• BW 46	HS Mongoloïdes		
		BW 47	407*		
		• BW 48	KSo Eskimos		
		BW 49 (21)	21-1		
		BW 50 (21)	21-2		
		BW 51 (5)			
		• BW 52 (5)	Japonais		
		• BW 53	HR Noirs		
		• BW 54 (22)	SAPI Japonais		
Locus B				Locus D	
BW 4	4a			DW 1	
BW 6	4b			DW 2	
				DW 3	
				DW 4	
				DW 5	
				DW 6	
				DW 7	LD 107
				DW 8	LD 108
				DW 9	LD 9
				DW 10	LD 16
				DW 11	LD 17
				Locus DR	
				DRW 1	WIA 1
				DRW 2	WIA 2
				DRW 3	WIA 3
				DRW 4	WIA 4
				DRW 5	WIA 5
				DRW 6	WIA 6
				DRW 7	WIA 7

- Dans les encadrés, figure la nomenclature internationale donnée par le comité de l'OMS. Les désignations antérieures sont indiquées à côté des spécificités. Nous avons fait précéder d'un point (•) les spécificités qui sont plus fréquemment rencontrées dans certaines races.

Les allèles qui ont été divisés (split) sont entre parenthèses.

a) Mise en évidence

Nous ne parlerons que de la technique principale utilisée pour déterminer les antigènes HLA.

- lymphocytotoxicité : Utilisée d'abord chez la souris par Gorer, elle a été mise au point pour le groupage tissulaire, sous forme de microméthode par Terasaki (70). Cette technique qui utilise peu de réactifs, est remarquablement fidèle ; elle représente actuellement la technique standard universellement utilisée pour le groupage HLA. Le principe consiste à visualiser par un colorant une réaction cellulaire antigène-anticorps activée par le complément. En pratique, dans des plaques microtest on met en contact 1 microlitre d'antisérum et 1 microlitre de lymphocytes à 2000/mm³, après 30 mn à 20°C on ajoute 5 microlitres de complément de lapin. Après 1 h d'incubation à 20°C la réaction est stoppée avec 4 microlitres de formaldéhyde et 2 microlitres d'Eosine. La réaction est lue avec un microscope inversé, une réaction est considérée comme positive quand 40% ou plus des cellules sont colorées. On utilise au moins 2 antisérums différents pour définir chaque antigène.

b) Les antisérums, leurs spécificités

Les anticorps HLA sont des immunoglobulines G, ils sont produits par alloimmunisations ; la source la plus fréquente et la plus accessible est représentée par les sérums de primipares ou de multipares : 30% des femmes présentent des anticorps anti-HLA au décours de leur grossesse. On en trouve aussi dans le sérum des polytransfusés, des receveurs ayant rejeté leur transplant.

c) Organisation génétique

Nous exposerons brièvement les faits essentiels.

Chaque locus contrôle de façon indépendante une série d'allèles codominants (tous exprimés), 17 pour le locus A, 27 pour le locus B

et 6 pour le locus C. Chaque allèle porte un numéro précédé de la lettre du locus auquel il appartient : A3, B 14 ; quand l'accord sur un antigène n'est pas définitif, on fait précéder le chiffre par la lettre W (workshop), par exemple : AW30, BW35, CW6 (Tableau).

Certains antigènes ont été récemment subdivisés ("split") en utilisant des antisérums plus monospécifiques, et après confirmation d'études familiales. Ainsi l'antigène 9 est coupé en AW23, AW24, l'antigène B5 en BW51, BW52. Parmi les antigènes nouvellement décrits ou divisés, certains ne sont retrouvés que dans une ethnie, tel BW 46 présent seulement chez les Mongoloïdes. De l'ensemble des groupages HLA pratiqués dans une population ou dans des familles, il ressort qu'il existe un allèle de chaque locus A, B et C par chromosome. Cette disposition est appelée "haplotype", par exemple : A1, B8, CW3. Comme tout individu possède une paire de chromosomes homologues, il existera au maximum 2 antigènes pour chaque locus, cet ensemble constitue le "phénotype" : A1 A2/B7 B12/CW2 CW5. Quand les groupages HLA sont pratiqués dans une famille comprenant les parents et plusieurs enfants, il est alors possible de construire les génotypes en indiquant les haplotypes provenant du père et de la mère. Les haplotypes composés d'un allèle de chaque locus sont transmis en bloc des parents aux enfants. Une des caractéristiques marquantes du système HLA est représentée par son extrême polymorphisme, qui souligne la difficulté de trouver des individus HLA identiques dans une population. Comme dans tout système génétique polymorphe, la fréquence des antigènes n'est pas la même certains antigènes sont fréquents tels A2, B12, BW35, d'autres beaucoup plus rares comme AW33, B13. En pratique courante, on détermine surtout les antigènes HLA A et B ; les sérums détectant les antigènes du locus C sont plus difficiles à obtenir, ils sont souvent contaminés par des anticorps dirigés contre les spécificités du locus B, enfin il semble que le rôle du locus C en immunogénétique, soit moins important que celui des deux autres (27).

La transmission des haplotypes se fait en totalité des parents aux enfants. Néanmoins, des recombinaisons (ou cross-over) peuvent se produire au cours de la méiose et sont reconnaissables quand on pratique le

typage HLA dans des familles. Cet évènement fortuit permet de calculer la distance, évaluée en centimorgans ou unité de recombinaison, entre les loci où il se produit. La majorité des recombinaisons ont été décrites entre le locus A et le locus B, la distance qui les sépare a été évaluée à 0,87 centimorgans. La distance entre C et B serait plus courte : 0,2 centimorgans. Enfin, le segment chromosomique entre B et D serait de 0,7 centimorgans, ce qui nécessite, bien entendu, des MLC systématiques associées à la sérologie HLA.

d) Déséquilibre de linkage (ou association gamétique)

Bien que les loci HLA soient topographiquement distincts et que les antigènes HLA soient portés par des molécules différentes à la surface de la cellule, il existe des associations préférentielles entre certains allèles des loci A, B, C et D. Ainsi, certaines associations, telles que A1-B8, A3-B7, A2-B12 sont-elles beaucoup plus fréquentes que d'autres combinaisons dans les populations caucasoïdes. Ce qui revient à dire que la fréquence (f) de l'haplotype est plus élevée que le produit de la fréquence génique (gén.) des deux antigènes. Cette fréquence mesure le déséquilibre de linkage (Δ).

$$\Delta = f \text{ haplotype A1-B8} - \text{fr. gén. (A1)} \times f. \text{ gén. (B8)} \\ = 0,6 - (0,16 \times 0,09) = 0,046$$

Dans une population à l'équilibre, Δ devrait être voisin de zéro, des valeurs de Δ supérieures à 0,02 sont significatives. Les associations les plus fortes ont été constatées entre les loci très voisins B et C, tels C3-B15, C4-B11 35.

Ces données concernant la fréquence des allèles du locus D sont moins nombreuses que celles existant pour A, B, C ; néanmoins, des associations indiscutables et des Δ élevés ont été relevés entre B7-DW2, B8-DW3 (37). Plusieurs causes peuvent être invoquées pour expliquer la

persistance de Δ (12). Le rôle de la migration et du mélange des races, l'influence de la consanguinité dans diverses populations et l'intervention de la dérive génétique semblent peu importants comparés à l'effet prépondérant de la sélection naturelle.

Les antigènes A1, A3, B7, A2 et B12 sont les plus fréquents : les quatre premiers sont virtuellement absents dans les populations mongoloïdes examinées où prédominent A9 (surtout chez les esquimaux), B40, B15 et BW22. Les Aborigènes d'Australie se distinguent par la grande fréquence de BW22 et AW33. Chez les noirs d'Afrique on rencontre fréquemment AW30 et B17, et de plus ils possèdent des antigènes très rares dans nos populations, tels AW 36, AW43 et BW42.

Ces différences de fréquence selon les ethnies et le polymorphisme des allèles HLA font de ce système un remarquable outil de travail en anthropologie, pour observer la migration des peuples et les liens qui les associent. De ces variations de fréquence il faut conserver la notion pratique de ne pas mélanger les groupes raciaux au cours des études portant sur les associations entre antigènes HLA et certaines maladies.

D - BIOCHIMIE

Les antigènes HLA sont composés de deux chaînes polypeptidiques (78, 69).

- Une chaîne légère de poids moléculaire 11.500 qui est la β 2-microglobuline. Cette protéine est codée par un gène situé sur le chromosome 15. Elle présente beaucoup d'analogies en séquence d'acides aminés avec le domaine C3H de la partie constante des gamma-globulines.
- Une chaîne lourde porte les déterminants antigéniques HLA, le poids moléculaire est de 45.000. Les poids moléculaires plus bas (34.000) correspondent à des dégradations par protéolyse qui n'enlèvent pas la partie intra-cellulaire de la chaîne. La séquence en acides aminés de la partie

Il terminale a montré que les chaînes "34.000" et "45.000" étaient les mêmes. Ceci suggère que le peptide terminal COOH correspond à la partie enfouie dans la membrane.

La composition en acides aminés des différentes spécificités HLA-A et B montre une grande similitude. Ces résultats font apparaître que les diverses molécules HLA ne doivent différer que pour 20 à 30 résidus.

E - LE LOCUS D et ses ALLELES

Nous serons plus brefs sur les allèles de ce locus qui n'ont pas été recherchés dans notre travail.

La détermination des allèles de ce nouveau locus se révéla plus ardue, car la culture mixte se définit par l'intensité d'une réponse blastogénique et non par l'action d'un anticorps agissant sur des déterminants cellulaires.

Le principe du typage en culture mixte de lymphocytes (MLC) au moyen de cellules homozygotes suppose que la cellule à typer étudiée ne sera pas stimulée si elle partage un allèle avec la cellule homozygote. MIMPEL et coll. (43) en 1973 utilisèrent deux cellules homozygotes provenant d'enfants dont les parents possédaient l'haplotype A3-B7 en commun, sur 48 individus testés, 6, soit 14%, n'étaient pas stimulés. Cet allèle nommé "Pi" reçut plus tard l'appellation DW2. Les cellules d'enfants homozygotes provenant d'unions consanguines furent utilisées par Jorgensen (38) et Van Der Tweel (73) ce qui permit de décrire de nouveaux allèles. La confrontation entre ces cellules homozygotes dépistées de façon indépendante et testées sur un échantillon plus large de la population eut lieu lors de la 6e Workshop d'Histocompatibilité en 1975 (37). Le bien-fondé de cette méthode se concrétisa par la détermination de 6 allèles DW ; depuis, d'autres spécificités ont été décrites (Tableau). Il est probable que, comme dans le cas de la sérologie HLA, la définition de certains allèles ne sera définitive que lorsqu'ils auront été examinés sur un plus grand nombre d'individus.

2 - DPW

Le progrès le plus important réalisé dans les derniers 10 mois concernant la caractérisation des loci HLA consiste dans la mise en évidence par des méthodes sérologiques d'un locus "Ia-like" chez l'homme. Ce locus est topographiquement indépendant des loci HLA-A, B et C ; ses produits s'expriment de façon préférentielle sur les lymphocytes B, sur les monocytes, les spermatozoïdes et ils sont absents des hématies et des plaquettes.

Les antigènes possèdent une structure biochimique différente des antigènes HLA A, B et C.

La détermination des allèles DPW se fait par une technique sérologique dépendant du complément, en utilisant comme antigènes, les lymphocytes B séparés des lymphocytes périphériques et comme antisérums des sérums de multipares débarassés de leur activité HLA par absorption préalable sur plaquettes (26). Depuis la 7e "Workshop" d'Histocompatibilité (Oxford, 1977) (26) la nomenclature officielle de ce locus est DPW, 7 antigènes ont reçu une nomenclature officielle : DPW1, DPW2, DPW3, DPW4, DPW5, DPW6, DPW7.

3 - ASSOCIATIONS HLA et MALADIES

La susceptibilité de certaines lignées de souris à des leucémies induites par des virus est contrôlée par des allèles de la région H2. Ces travaux de Lilly et collaborateurs (1964) (45) incitèrent à rechercher des relations analogues chez l'homme. Les recherches initiales de Kourilsky et Dausset (1967) ne montrèrent aucune association avec les antigènes HLA décrits à cette époque (41).

Amiel signalait en 1967 une corrélation entre l'antigène 4c et la maladie de Hodgkin (2). Les progrès de la sérologie montrèrent par la suite que l'antigène 4c comprendrait plusieurs spécificités à réactions croisées : HLA B8, Bw35, B15 et B12. Il est admis actuellement qu'il existe

une liaison faible entre B8 et la maladie de Hodgkin, mais surtout que les survivants à long terme de cette hémopathie sont le plus souvent B8 (25). Néanmoins cette découverte très controversée (39) allait relancer les études sur les liaisons éventuelles des antigènes HLA avec les maladies. Les premières associations furent rapportées par Russel (57) en 1972 entre le psoriasis et les antigènes B13 et B17. Brewerton (14) à son tour en 1973 montrait que 90% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante étaient du groupe B27. Depuis, une littérature très abondante a été consacrée à ce sujet ; nous nous contenterons de signaler les principales associations. Des revues générales documentées ont paru sur ce thème (21, 32, 33). Une conférence internationale organisée par J. Dausset & A. Svejgaard à Paris en 1976 (20) a fait le point et la synthèse des travaux connus.

A - EN CANCEROLOGIE

Aucune corrélation n'a été trouvée excepté celle concernant le cancer du nasopharynx atteignant les chinois du sud et les antigènes A2 et BW46 (53).

B - DANS LES AUTRES ETATS PATHOLOGIQUES

(1) En dermatologie

Les associations portent sur :

- . le psoriasis avec B13, B17, B37
- . la maladie de Behcet avec B5 (36)
- . la dermatite herpétiforme B8 DW3 (18)

(2) En rhumatologie

Il existe une très forte association entre la spondylarthrite ankylosante et HLA B27 (14).

Récemment a été trouvée une relation entre la polyarthrite chronique évolutive et les antigènes DW4 DRW4 (65).

(3) En endocrinologie

La maladie de Basedow et la maladie d'Addison sont fréquemment associées aux antigènes B8 et DW3.

Le diabète insulino dépendant offre des associations complexes variables selon les pays.

(4) En neurologie

Il existe une très forte liaison entre les antigènes DW2 et DRW2 et la sclérose en plaque.

(5) En hépatogastro-entérologie

M.Simon a montré que l'hémochromatose idiopathique était fortement liée aux antigènes A3 et B14 (62) ; lien non retrouvé entre ces antigènes et les hémosidéroses secondaires aux maladies alcooliques du foie (61).

Contrairement aux hépatites chroniques actives d'origine virale et toxique, on a établi une plus grande fréquence des antigènes HLA1, 8 et DW3 avec l'hépatite chronique active cryptogénétique (23, 46).

La maladie coeliaque comporte une forte association avec les antigènes B8 et DW3.

(6) Les liens entre la paraostéo arthropathie neurogène et l'antigène B18 ont été prouvés à Lyon (51).

Dans l'hyperplasie surrénale congénitale causée par le déficit en 21 hydroxylase, il a été noté qu'à l'intérieur d'une même famille les enfants atteints sont toujours HLA identiques entre eux dans toutes les familles examinées. Mais l'association ne porte pas sur un antigène HLA défini. Ceci signifie que le gène codant la 21 hydroxylase se trouve sur la 6ème paire de chromosomes au voisinage de la région HLA (Dupont B. et Coll.).

C - VARIATIONS GEOGRAPHIQUES

Si certaines associations sont retrouvées à l'échelle mondiale comme celles concernant HLA B27 et Spondylarthrite ankylosante, HLA B5 et maladie de Behçet, HLA DW2 et sclérose en plaque, il n'en est pas de même dans tous les cas. En effet l'antigène HLA lié à certaines maladies (diabète insulino dépendant, Basedow) peut varier selon les régions.

D - CONDUITE DES ETUDES

Certains principes doivent être respectés :

- Les malades doivent appartenir à la même ethnie pour pallier aux différences de fréquences antigéniques entre les races.
- Dans la mesure du possible les mêmes antisérums doivent être utilisés pour grouper malades et témoins.
- Il faut rassembler les malades pour qui les critères cliniques, histologiques et évolutifs sont les mêmes. Ainsi seules certaines formes de maladie peuvent comporter une association par exemple les antigènes HLA B17, B37 et HLA B13 sont liés au psoriasis vulgaris et non au psoriasis pustuleux.

E - PROCESSUS POUVANT EXPLIQUER CES ASSOCIATIONS

Nous serons bref car il ne s'agit encore que d'hypothèses

- Mimétisme moléculaire entre l'agent pathogène et certains antigènes ;
- Les antigènes d'histocompatibilité serviraient de point d'ancrage aux agents infectieux.
- Possibilité d'association entre certains haplotypes HLA et la réponse immune (gènes Ir).
- Hypothèse du "soi modifié". Il a été démontré chez la souris que des cellules T effectrices sont capables de lyser des cellules cibles infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire à condition que cellules effectrices et cellules cibles partagent un allèle de la région H2. Une

anomalie immunologique ou une modification de la molécule de surface pourrait entraîner l'inefficacité des cellules T.

- Enfin, le gène prédisposant à la maladie serait situé sur le chromosome 6 en déséquilibre de liaison avec le gène HLA identifié.

L'ALCOOLISME CHRONIQUE

Les causes de l'alcoolisme chronique sont nombreuses, complexes, profondes. Nous les avons schématiquement classées en deux groupes : causes générales et causes individuelles.

I - LES CAUSES GENERALES =====

- Les facteurs historiques se trouvent au premier plan de celles-ci. Les boissons alcoolisées ont acquis depuis la plus haute antiquité une valeur symbolique (42). L'acte de boire créant une solidarité entre les hommes, l'alcool est souvent associé aux rites religieux des communautés primitives. Ceci est toujours vrai de nos jours où il est bien rare qu'une cérémonie familiale ou publique ne s'accomplisse sans boire ou qu'un accord ne se conclue autour d'un verre (24).

- La tradition populaire a en outre de tous temps attribué à l'alcool des vertus toniques, réchauffantes, le faisant recommander pour la santé, le rendant nécessaire au travailleur de force. Son effet euphorisant représentant une fuite devant l'angoisse et les problèmes quotidiens (24).

- Les facteurs économiques

Si la France est le pays où l'on trouve le plus grand nombre de gros consommateurs de boissons alcoolisées (4 500 000 buveurs excessifs dont 2 millions auraient une symptomatologie clinique) (30), ceci est également dû aux intérêts économiques considérables qui entrent en jeu tant au niveau de la production que du transport ou de la distribution de l'alcool, un Français sur 15 consacrant sa vie à une telle activité (30).

La modicité du prix des boissons alcoolisées, l'importance de la production française (qui représente le quart de la production mondiale de vin)(30), certains privilèges comme celui des bouilleurs de crû qui produiraient 700 000 hectolitres d'eau de vie (30), l'importance de la publicité pour les boissons alcoolisées, l'abondance de débits de boissons (200 000 licences IV) (43) font que plus de 9% des français de plus de 15 ans boivent chaque jour plus de 150 ml d'alcool pur (43) et qu'environ 13% des dépenses alimentaires des ménages le sont pour des boissons alcoolisées (30).

- Les facteurs géographiques

§ Les aspects de l'alcoolisme chronique varient selon les pays.

. dans les pays nordiques on parle d'"alcoolisme explosif". Les boissons alcoolisées ne sont vendues qu'en zone urbaine. Les travailleurs ne viennent en ville que toutes les trois ou quatre semaines et présentent alors, après l'absorption de seulement quelques verres d'alcool, une excitation violente qui peut causer de sérieux dommages (42).

. dans les pays anglo-saxons il s'agit d'une succession d'ivresses de plus en plus rapprochées. L'intoxication est massive et vespérale. On l'observe surtout le samedi et le dimanche (42).

. dans les pays viticoles (France, Italie, Chili) la consommation est forte et répartie sur toute la journée ce qui explique que beaucoup d'alcooliques ne soient jamais ivres. L'alcoolémie peut ne pas être élevée mais persister cependant toute la journée (42).

§ Sur le plan national les régions les plus touchées sont la Bretagne et la Normandie où il faut souligner le rôle du Calvados dans l'importance de l'alcoolisation. Il s'agit souvent d'une boisson de 70° bue dans le café du matin et à diverses occasions au cours de la journée. On en met jusque dans le biberon des enfants chez qui des cas de delirium tremens

ont été observés. Le cidre peut également être bu en quantités importantes (5 à 6 litres par jour) (42). La Bretagne reste ainsi la région de France où l'on observe le plus fort taux de mortalité par alcoolisme et cirrhose du foie (43).

- Les pressions sociales

L'individu est soumis à des contraintes sociales qui le poussent à boire pour ne pas être exclu du groupe (lors du travail ou des loisirs). Cette alcoolisation a d'autant plus de chance de réussir qu'il est plus passif et plus faible. C'est pourquoi nous allons essayer de passer en revue les causes individuelles de l'alcoolisme.

II - LES CAUSES INDIVIDUELLES

=====

L'importance des facteurs socio-culturels est bien admise puisque la propension à l'intempérance varie selon le groupe social, la profession, le sexe, le type de civilisation.

- Le rôle de l'emploi exposant l'individu à une consommation excessive d'alcool (activité politique, dîners d'affaires, professions en relation avec la production et surtout la distribution d'alcool, d'autant que parfois une part du salaire est versée en nature) ainsi que le rôle des professions imposant un déplacement permanent (routiers, représentants de commerce, marins) est nuancé par certains auteurs selon lesquels l'homme potentiellement alcoolique marquerait une certaine attirance pour ces professions (24).

- Le niveau social jouerait un rôle : une étude de l'INSEE de 1955 à 1965 portant sur 500 000 Français de sexe masculin pour une tranche d'âge de 45 à 54 ans établit que le nombre de décès en relation avec l'alcoolisme serait de 200/100 000 chez les manoeuvres, 135/100 000 chez les ouvriers spécialisés, 23/100 000 dans les professions libérales et les cadres (43).

- Influence du sexe

L'alcoolisme de la femme bien que moins avoué semble moins fréquent que celui de l'homme (en 1972, pour 143 072 hommes hospitalisés dans des hôpitaux psychiatriques, 37 711 sont alcooliques ; pour 120 853 femmes, 7993 alcooliques) (43). Cet alcoolisme bénéficie moins de l'indulgence du groupe. La dégradation morale et physique plus rapide ainsi que la moindre tolérance des femmes aux boissons alcoolisées pouvant l'expliquer.

- Les réactions du sujet face à l'alcool dominent également toute l'étiologie de la conduite d'alcoolisation :

. La tolérance individuelle à l'alcool joue certainement un rôle essentiel. Il faut que l'alcoolique soit à l'abri des grands troubles organovégétatifs digestifs et nerveux pour continuer son intoxication (24).

L'accoutumance étant créée par les désordres humoraux et métaboliques rendrait la consommation d'alcool indispensable à l'équilibre du sujet (24).

Lent aboutissement de l'intoxication éthylique chronique après plusieurs années, le stade de dépendance vis-à-vis du toxique peut se traduire de deux manières :

. impossibilité de s'abstenir, ne serait-ce qu'un jour, de boissons alcoolisées, le sujet ressentant alors les symptômes d'un véritable sevrage.

. la perte de contrôle correspond à l'impossibilité après un premier verre de s'abstenir d'en reprendre d'autres jusqu'à sombrer dans l'ivresse. Le malade pouvant rester parfaitement sobre entre deux beuveries (24).

Il existe plusieurs classifications de l'alcoolisme :

- deux grands types d'alcooliques ont été décrits :

. le sujet à structure psychique faible, buvant pour fuir les problèmes quotidiens, ceux-ci s'en trouvent aggravés, le malade est pris dans un véritable cercle vicieux. Il en éprouve d'ailleurs un

sentiment de culpabilité, l'alcoolisation se faisant souvent en cachette. Le sevrage est facilement obtenu en milieu hospitalier, mais dès sa sortie, le malade retrouve ses problèmes et les causes de son intoxication (28).

. Le sujet à structure psychique normale, éthylique de cause professionnelle qui nie souvent l'action toxique de l'alcool. Il peut boire d'importantes quantités d'alcool sans jamais être ivre et n'éprouve aucun sentiment de culpabilité. Il n'y a aucun espoir de voir l'intoxication cesser (28).

Entre ces deux types de malades dont la différence doit être atténuée par ce qui a été exposé plus haut, existent un certain nombre de buveurs excessifs accessibles au raisonnement et chez qui le sevrage peut être obtenu de manière durable (28).

Mais la classification la plus utilisée est actuellement celle de Jellinek qui définit cinq grands types d'alcoolisme (42).

. L'alcoolisme "alpha" comporte une dépendance purement psychologique. Elle ne conduit ni à la perte de contrôle, ni à l'impossibilité de s'abstenir. Cette alcoolisation ne comporte aucun phénomène de besoin, elle est ici le symptôme d'une déficience psychique pathologique et peut éventuellement être à l'origine de troubles nutritionnels (42).

. L'alcoolisme "bêta" est une variété d'alcoolisme dans laquelle les complications (polynévrites, gastrites, cirrhoses) surviennent sans que se soit manifestée aucune dépendance physique ou psychologique (42).

. L'alcoolisme "gamma" comporte une dépendance physique vis-à-vis de l'alcool, et une perte de contrôle (il y a évolution progressive de la dépendance psychologique à la dépendance physique) (42).

. L'alcoolisme "delta" comporte les mêmes caractéristiques que l'alcoolisme gamma, avec état de besoin et troubles métaboliques mais ici la perte de contrôle est remplacée par l'impossibilité de s'abstenir (42).

. L'alcoolisme "epsilon" ou dipsomanie comporte des excès considérables régulièrement espacés (42).

o

o

o

Mais nous voudrions revenir sur le rôle important joué par la pression du groupe (groupe de cabaret ou de bistrot) en insistant particulièrement sur l'importance du groupe familial qui pose le problème de "l'hérédoolcoolisme" (24). Certains auteurs de la fin du XIXe siècle (Morel, Magnan) avaient cru voir dans l'alcoolisme une illustration de la théorie hérédodégénérative (13) selon laquelle l'alcoolisme est une tare héréditaire que le buveur lègue grossie à sa descendance. Ultérieurement, d'autres auteurs voulurent même préciser le mécanisme de la transmission héréditaire d'après les lois de Mendel (24).

Cependant l'insuffisance de cette théorie est rapidement apparue évidente, il est en effet très difficile de tenir compte des perturbations presque constantes dans lesquelles les enfants d'alcooliques ont été élevés (taudis, misère, carence éducative) et de faire la part entre l'hérédité et l'influence de l'environnement.

L'existence d'un tel facteur héréditaire a été récemment étudiée par Goodwin (31, 32) chez 133 hommes adoptés dès leur jeune âge par des couples non alcooliques et non apparentés (le facteur d'environnement étant exclu par le fait que les enfants ont été très tôt retirés à leur famille naturelle et qu'ils n'eurent par la suite aucun contact avec elle). Cet auteur a montré que les fils d'alcooliques deviennent plus fréquemment alcooliques que ceux dont les parents étaient sobres (32). La même étude faite sur des filles d'alcooliques montre que celles-ci seraient plus sensibles aux facteurs d'environnement qu'aux facteurs héréditaires (33, 34). Des résultats analogues furent obtenus lors de travaux effectués en Suède, au Danemark et aux Etats-Unis (3, 58).

D'autre part E. BLEULER fait entrer l'alcoolisme dans le cadre des schizophrénies (24) et de leur cycle héréditaire et Winokur a montré la plus grande fréquence d'alcoolisme dans les familles où évolue une maladie maniacodépressive (56). Des travaux récents ayant établi des liens entre certaines affections psychiatriques (psychoses maniacodépressives et schizophrénie) et le système H.L.A. (56), il peut être intéressant de rechercher une relation entre ce système et l'alcoolisme.

Il est actuellement admis que les causes invoquées par le buveur comme facteur déclenchant ne sont en fait que des facteurs favorisants et ont joué le rôle de révélateur d'une personnalité préalcoolique. De multiples facteurs génétiques, biologiques, affectifs, sociaux étant liés à l'alcoolisme (24), une relation entre celui-ci et le système H.L.A., si elle existe, ne pourra être que faible et nécessiter pour apparaître des études portant sur de grands nombres de malades.

LE FOIE ALCOOLIQUE

METABOLISME DE L'ALCOOL. EVOLUTION DES LESIONS HEPATIQUES VERS LA CIRRHOSE

Si la nocivité de l'alcool pour le foie avait été mise en doute il y a quelques années, les troubles étant imputés aux carences alimentaires qui accompagnent les intoxications, le rôle de la malnutrition apparaît actuellement mineur et la toxicité directe de l'alcool, ou de ses métabolites comme l'acétaldéhyde au niveau de l'hépatocyte est bien démontrée (travaux de Lieber) (44).

Au moins 80% de l'alcool ingéré est transformé au niveau du foie, le reste étant éliminé par le poumon et le rein (11).

Au niveau du foie, l'alcool est métabolisé suivant trois voies :

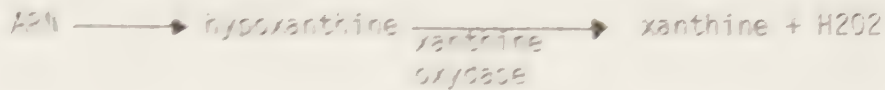
- le Microsomal Ethanol oxydating system (MEOS) situé au niveau du réticulum endoplasmique, utilise surtout NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) et cytochrome P 450 comme cofacteurs. Son rôle normalement faible, peut en cas d'intoxication alcoolique aiguë et surtout chronique, devenir essentiel en métabolisant de 20 à 50% de la dose ingérée.
- le système ADH (alcool déshydrogénase) enzyme cytoplasmique catalysant la réaction $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NAD} \longrightarrow \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{CH}_3\text{CHO}$. L'alcool est ainsi oxydé en acétaldéhyde, le cofacteur NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) est réduit en NADH.

Il existerait enfin un

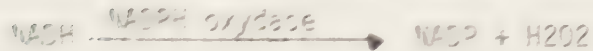
- système xanthine oxydase catalase, localisé aux microsomes. La catalase formant avec l'eau oxygénée un système capable d'hydrolyser l'éthanol :



. L'H₂O₂ serait fournie par la réduction de la xanthine oxydase à partir de bases puriques et d'aldéhyde (11).



. par l'activité NADH oxydase microsomiale (71)



Ces trois voies aboutissent à la formation d'acétaldéhyde, lui-même métabolisé à l'intérieur de la mitochondrie hépatocytaire en acétyl coenzyme A par l'aldéhyde déshydrogénase qui requiert comme cofacteur NAD. L'acétyl coenzyme A est ensuite transformé en acétate. Le NAD entre donc en jeu à deux niveaux dans le métabolisme de l'éthanol.

Les conséquences de l'intoxication éthylique se manifesteront donc à différents niveaux (71).

- au niveau du système ADH

Le métabolisme de l'éthanol aboutit à la formation d'acétaldéhyde de NADH et d'hydrogène, d'où augmentation du rapport NADH/NAD. La diminution des capacités de la mitochondrie hépatocytaire qui est directement lésée par l'alcool (44) entraîne une réduction de la transformation d'acétaldéhyde en acétate (6) (transformation qui en outre nécessite du NAD) ceci aboutit à l'augmentation du taux sanguin d'acétaldéhyde qui est un composé très toxique, responsable d'effets néfastes au niveau du cerveau, du cœur, du foie et d'autres tissus (44).

L'augmentation du taux de NADH réduit d'autre part la néoglucogénèse, le pyruvate suivant la voie du lactate, expliquant ainsi les hypoglycémies, l'hyperlactacidémie, l'acidose et l'hyperuricémie. Enfin, cette chute du rapport NAD/NADH ainsi que les altérations mitochondriales entraînent une diminution de l'oxydation des acides gras, aboutissant à leur accumulation et à leur estérification en triglycérides (5), d'où lipogénèse et surcharge graisseuse. De plus dépression du cycle citrique qui a un rôle important dans la fourniture énergétique.

- au niveau du système MEOS

Le métabolisme de l'éthanol par ce système aboutissant également à la formation d'acétaldéhyde, nous aurons les mêmes conséquences de ce produit.

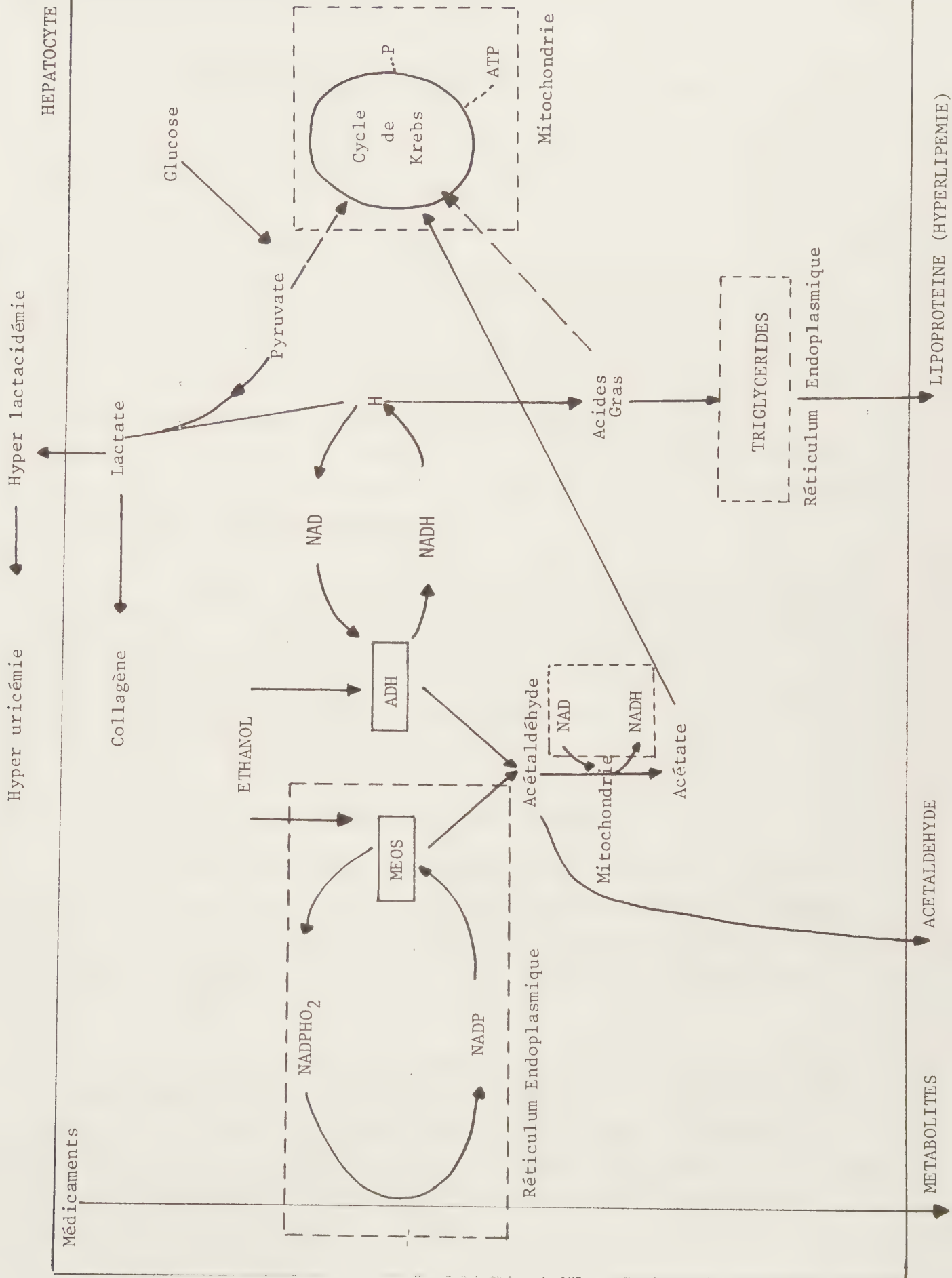
L'alcoolisme chronique aboutit à une prolifération des membranes du réticulum endoplasmique qui est, en fait, un phénomène adaptatif associé à l'augmentation des enzymes microsomiaux impliqués dans la production de lipoprotéines. La capacité hépatique de sécréter des graisses, comme la lipoprotéine, dans le sang est ainsi accrue.

Au niveau du métabolisme des médicaments, le développement de ce système peut expliquer l'augmentation de la tolérance à certaines drogues (par accélération de leur métabolisme) (44) mais aussi la plus grande susceptibilité des alcooliques à certaines intoxications comme par le carbone tétrachlorhydrique qui acquiert son hépatotoxicité après métabolisation.

Ainsi la diminution de l'oxydation des acides gras aboutit à la synthèse de triglycérides qui sont transformés en lipoprotéine elle-même sécrétée. La synthèse de lipoprotéine étant moins rapide que la formation de triglycérides, on observe l'accumulation des triglycérides à l'intérieur de l'hépatocyte. Ces phénomènes expliquent donc la stéatose et l'hyperlipémie de la plupart des gros buveurs.

Les mécanismes qui aboutissent au développement de la cirrhose sont moins bien connus. Il semble cependant qu'après l'administration d'alcool à des rats ou à des babouins, on puisse détecter chimiquement l'augmentation du taux de collagène intra-hépatique dès le stade de stéatose (avant l'inflammation ou la fibrose) (44).

Ce mécanisme serait en rapport avec l'augmentation de l'activité de la peptidyl proline hydroxylase (enzyme contrôlant la production de collagène). L'activation de cette enzyme étant en relation avec une élévation du taux sanguin de lactate (or nous l'avons vu plus haut, l'augmentation du taux de NADH induit une hyperlactacidémie). Si ces mécanismes restent obscurs, il est cependant certain que toute modification du métabolisme du collagène peut jouer un rôle important dans le développement de la cirrhose (44).



LES LÉSIONS ULTRA-STRUCTURALES ENTRAÎNÉES PAR L'ALCOOL AU NIVEAU DE L'HEPATOCYTE

Très précocement, une consommation importante d'alcool induit d'importantes lésions des composants de l'hépatocyte.

- au niveau du cytoplasme

Il a été démontré que l'augmentation de volume du foie n'est pas entièrement due à la surcharge graisseuse. Des études biochimiques ont révélé que celle-ci n'intervient que pour moitié dans cet accroissement, le reste étant dû à l'élévation du taux des protéines intracellulaires. Ainsi des protéines normalement excrétées comme albumine et transferrine sont augmentées à l'intérieur de l'hépatocyte alors que des protéines constitutionnelles comme la ferritine restent à leur taux normal. Ceci fait donc apparaître un déficit de la sécrétion protéique (44).

Ce déficit serait en relation avec la diminution du nombre des microtubules qui a été observé chez l'alcoolique chronique. Cette accumulation de protéines, entraîne une rétention d'eau et une augmentation de la taille de l'hépatocyte qui aboutit vraisemblablement à la ballonnisation (cette altération étant associée ou aboutissant même à l'inflammation et à la nécrose) (44).

- au niveau du réticulum endoplasmique

Comme nous l'avons vu du point de vue biochimique, l'accroissement du réticulum endoplasmique est une conséquence directe de l'augmentation d'activité des enzymes du microsomal éthanol oxydating system qui est une adaptation métabolique induite par les ingestions chroniques et importantes d'alcool (44).

- au niveau de la mitochondrie apparaissent d'importantes modifications liées à l'action directe (4) de l'alcool plus qu'à d'autres facteurs comme la malnutrition : gigantisme, disparition des crêtes, altération des membranes (71). Ces anomalies expliquent la diminution des capacités de la mitochondrie à transformer l'acétaldéhyde en acétate et donc l'augmentation du taux sanguin d'acétaldéhyde.

RAPPEL DES LESIONS DU FOIE ALCOOLIQUE
LES DESORDRES QUI ANNONCENT LA CIRRHOSE

La lésion la plus précoce et la plus constante du foie alcoolique est la stéatose qui se développe de manière presque invariable après une intoxication importante et prolongée (5). Il s'agit d'une surcharge graisseuse du foie qui peut être microvacuolaire, macrovacuolaire ou pseudokystique. Cette lésion, quand elle est pure, est considérée comme bénigne et réversible, ne constituant pas un stade évolutif vers la cirrhose. Cependant elle peut coexister avec d'autres altérations du parenchyme hépatique qui sont :

L'hépatite alcoolique dont le diagnostic repose sur l'observation de lésions de nécrose, d'inflammation, parfois de corps hyalin de Mallory (son association à la stéatose constituant un élément du diagnostic étiologique). La sévérité de cette lésion qui annonce l'évolution vers la cirrhose en cas de poursuite de l'intoxication alcoolique se traduit parfois par d'importants signes cliniques (fièvre, ictère, leucocytose) (44).

Cependant cette lésion n'est pas un stade nécessaire de l'évolution du foie alcoolique vers la cirrhose. C'est pourquoi certains auteurs ont recherché, chez les malades porteurs de foie stéatosique, d'autres troubles histologiques annonciateurs de cirrhose.

C.S. LIEBER a démontré que chez les babouins soumis à une intoxication alcoolique expérimentale, ceux présentant un foie stéatosique associé à une sclérose centrale périveineuse, sans hépatite alcoolique complète, évoluaient tous dans un délai de six ans vers la cirrhose si la consommation d'alcool se prolongeait (44, 77).

Par contre ceux sans sclérose centrale périveineuse avec foie stéatosique n'ont ultérieurement développé ni cirrhose ni fibrose. Si ces résultats étaient confirmés chez l'homme, il deviendrait possible de prévoir l'évolution des malades alcooliques à foie stéatosique vers la cirrhose. La sclérose centrale périveineuse devant être considérée selon Lieber comme un critère histologique d'hépatite alcoolique (44).

Nous n'insisterons pas sur les lésions de fibrose portale ne prenant pas de caractère annulaire qu'il faut distinguer de la cirrhose qui associe au milieu de modifications profondes de l'architecture hépatique caractérisées par une sclérose périlobulaire à point de départ portal, enserrant le lobule hépatique, des réactions inflammatoires essentiellement lymphoplasmocytaires, des néocanalicules biliaires et des nodules de régénération à partir desquels peuvent naître les hépatomes. Les lésions cellulaires proprement dites de la cirrhose étant dégénératives :

- . clarification ballonisante de l'hépatocyte
- . dégénérescence atrophique
- . ou nécrose de coagulation

ROLE DES FACTEURS IMMUNITAIRES DANS LES LÉSIONS DU FOIE ALCOOLIQUE

De récentes études ont montré que l'évolution de l'hépatite alcoolique vers la cirrhose était en relation avec des mécanismes immunitaires. On observe notamment une inhibition de la migration des lymphocytes de sujets présentant une hépatite alcoolique en les mettant en contact avec des extraits hépatiques non spécifiques (50). (Cette inhibition n'étant pas obtenue avec des lymphocytes de malades atteints d'hépatite virale, de maladie hépatique non alcoolique, ou d'alcooliques sans atteinte hépatique). Les mêmes résultats ont été obtenus en utilisant l'acétaldéhyde (1) et en le mettant en contact avec des lymphocytes de malades atteints d'hépatite alcoolique.

Ces résultats suggéreraient que la sensibilisation des lymphocytes proviendrait des lésions hépatiques créées par l'alcool (le foie lésé pouvant libérer une protéine antigénique) (50). Mais le rôle de l'acétaldéhyde n'est pas totalement éclairci dans ces mécanismes immunitaires. Il pourrait en effet jouer à la fois un rôle immunologique direct malgré sa petite taille et de plus, en se combinant à d'autres protéines hépatiques, former un néoantigène qui accentuerait la réaction immunitaire ou favoriserait éventuellement la formation de protéine hyaline.

Mais les travaux ont essentiellement porté sur le rôle de la protéine hyaline qui s'accumule dans les hépatocytes lésés (80), cette protéine pouvant être détectée précocement dans le sérum des patients après les accès d'hépatite alcoolique et entraîner une réponse immunitaire sous la forme de production d'anticorps anti-protéine hyaline. Ces anticorps peuvent persister assez longtemps mais deviennent progressivement indétectables avec l'amélioration de l'état du malade. Cependant avec la répétition des accès d'hépatite alcoolique, le taux de ces anticorps augmente. Enfin cet antigène et cet anticorps n'auraient pas pu être détectés chez des malades porteurs d'autres affections hépatiques ou chez des témoins (47).

La gravité de l'épisode de l'hépatite alcoolique serait parallèle au taux d'anticorps et il serait vraisemblable que leur persis-

tance dans le sérum soit une preuve de la poursuite du processus pathologique et peut-être de son évolution vers la cirrhose.

Ces anticorps n'ont jamais pu être mis en évidence au niveau de la membrane hépatocytaire ; leur mécanisme d'action dans la production de lésions hépatiques reste donc obscur. Il semble qu'en présence de protéine hyaline ils induiraient la transformation de lymphocytes en lymphoblastes, ces derniers élaborant différentes lymphokines : lymphokine inhibant la migration, de transfert, facteur fibrogénique et facteur cytotoxique (80). Ces deux derniers facteurs jouant un rôle particulièrement important dans les lésions de l'hépatocyte et dans la genèse de la fibrose.

Il est donc possible qu'à la suite des réactions immunologiques que nous venons de voir, des lésions hépatocytaires soient produites par la lymphokine cytotoxique sécrétée par les lymphocytes T après exposition à la protéine hyaline (ou éventuellement à l'acétaldéhyde). Il en serait de même pour la synthèse du collagène, induite par la sécrétion du facteur fibrogénique. Ce collagène se déposant sur les fibres de réticuline, le processus se poursuivant par la répétition des cycles de nécrose, fibrogenèse régénération et cirrhose.

Il apparaît que si la stéatose est une lésion presque constante chez le gros buveur, l'évolution vers la cirrhose n'est pas certaine puisque seulement 50% des sujets buvant plus de 170 g d'alcool par jour depuis 25 ans développent une cirrhose, 50% n'en développent donc pas (44). Le rôle d'un facteur génétique ayant été évoqué par KLASTIN (40) dès 1961, celui-ci pourrait agir à différents niveaux, par exemple au niveau biochimique, en accélérant la régénération du NAD à partir du NADH, ce qui permettrait un catabolisme plus rapide de l'éthanol et une chute du taux d'acétaldéhyde, ou en accélérant le catabolisme du lactate qui semble directement responsable de la fibrogenèse.

Au niveau immunitaire, ce facteur génétique pourrait diminuer la réaction anticorps anti-protéine hyaline lymphocyte T, réaction qui elle aussi semble à l'origine de la synthèse du collagène. Mais ce facteur géné-

tique pourrait également jouer un rôle au niveau de l'appétence pour l'éthanol, qui est déjà très variable d'un sujet à un autre.

L'existence d'un tel facteur génétique semble donc tout à fait possible dans l'évolution du foie alcoolique vers la cirrhose. C'est pourquoi nous avons essayé de le mettre en évidence.

MALADES ET METHODES D'ETUDES
=====

Afin de rechercher l'existence de cet éventuel facteur génétique prédisposant l'alcoolique à la cirrhose, nous avons étudié 167 malades originaires d'Europe de l'Ouest, éthyliques chroniques, c'est-à-dire buvant plus de 150 cc d'alcool pur par jour depuis plus de 10 ans (79 malades venaient du service du Pr. Girard, 88 malades du service du Pr. Brette). Ces malades ont été typés pour 27 antigènes du système H.L.A. (11 du locus A, 16 du locus B) par microlymphocytotoxicité dans le laboratoire du Dr. Betuel. Ces malades ont été répartis en plusieurs groupes :

§ 61 malades, 43 hommes et 18 femmes âgés de 23 à 75 ans (moyenne 54 ans) présentaient une cirrhose alcoolique certaine c'est-à-dire que :

- dans 55 cas il existait un document anatomopathologique obtenu par ponction biopsie hépatique, soit par voie transpariétale, soit lors d'une laparoscopie, éventuellement à l'occasion d'une intervention chirurgicale ou par prélèvement nécropsique.

- dans 6 cas la ponction biopsie hépatique n'a pu être réalisée (souvent en raison de troubles de la coagulation), mais la cirrhose a été affirmée sur un tableau clinicobiologique associant tous les éléments suivants :

- . ascite affirmée par ponction
- . albumine sérique inférieure à 30 g/l
- . prothrombine inférieure à 60%
- . IgA supérieure à 5 g/l
- . bilirubine totale supérieure à 25 g/l

Avaient été éliminés de ce groupe :

. 42 malades n'ayant pas eu de ponction biopsie hépatique (refus du malade, échec de la biopsie, contre-indication biologique à celle-ci) et qui ne regroupaient pas tous les critères clinicobiologiques définis ci-dessus.

. 6 malades ayant eu une ponction biopsie hépatique mais présentant ou ayant pu présenter une autre affection potentiellement cirrhogène, à savoir :

2 malades ayant présenté un ictère dont la cause était inconnue (hépatite virale, microbienne ou toxique)

1 malade porteur de l'antigène HBS

1 malade souffrant d'une sténose du cholédoque intrapancréatique en relation avec une tumeur et de plus porteur de l'anticorps antiHBS.

1 malade porteur de l'anticorps antiHBS

1 malade ayant présenté des syndromes angiocholitiques à répétition en relation avec une lithiase du cholédoque

Nous n'avons d'autre part retenu aucun malade souffrant d'une affection cardiaque susceptible d'entraîner une hyperpression cave inférieure prolongée ; de même aucun malade porteur d'une hémochromatose primitive.

Enfin deux malades n'ont pu être classés dans ce groupe de cirrhoses, leur ponction biopsique révélant, pour l'un, un hépatocholangiome malin, pour l'autre, une stéatose sans que la qualité du prélèvement permette d'affirmer ou non la cirrhose.

§ 16 malades (13 hommes et 3 femmes) de 28 à 78 ans, d'une moyenne d'âge de 48 ans, présentaient à la ponction biopsie hépatique une fibrose portale de caractère non annulaire qui ne permettait pas de les classer dans le groupe précédent. Aucun de ces malades ne présentait un des états pathologiques potentiellement cirrhogènes cités ci-dessus.

§ 40 malades (37 hommes et 3 femmes) de 29 à 76 ans d'un âge moyen de 50 ans dont le foie est apparu histologiquement sain dans 13 cas et stéatosique dans 27 cas sans fibrose notable.

Nous avons donc retenu 117 malades : 93 hommes et 24 femmes de 23 à 78 ans (moyenne d'âge 52 ans) consommant tous plus de 150 g d'alcool

par jour depuis plus de 10 ans et classés avec certitude en 3 groupes :

- . cirrhose alcoolique certaine
- . fibrose
- . stéatose ou ponction biopsie hépatique normale.

Nous avons utilisé pour nos comparaisons statistiques un groupe de 341 sujets témoins donneurs de sang non alcooliques originaires d'Europe de l'Ouest typés par microlymphocytotoxicité pour 27 antigènes du système H.L.A. dans le laboratoire du Dr. Betuel antérieurement à notre étude.

La comparaison entre les différents groupes a été effectuée séparément pour chaque antigène par le test de χ^2 d'après la méthode de Fischer en tableau 2 x 2. Afin de diminuer le risque que les éventuelles différences observées le soient par le jeu du hasard, nous avons corrigé la probabilité d'erreur obtenue en la multipliant par le nombre d'allèles testés, une différence étant considérée comme significative lorsque la probabilité d'erreur corrigée était inférieure à 0,05. (ce qui correspond à une valeur de χ^2 supérieure à 11 lorsque 27 antigènes sont testés).

De plus dans les groupes comportant de petits nombres ou pour lesquels la valeur du test de χ^2 nous semblait élevée nous avons vérifié cette dernière en appliquant la méthode de Woolf exposée par Svejgaard (67).

SERVICE PROFESSEUR GIRARD ETHYLIQUES AVEC CIRRHOSE A LA PBH

NOM	Nat.	Age	Consommation	P. B. H.	Groupe HLA		N° dossier
J...René	F	47	1,5 litre vin	Cirrhose avec stéatose importante	2,3	5,W15	16086
R...Louis	F	58	Ancienne très importante	Cirrhose micronodulaire	2,11	18,W40	16106
[...Jean Marc	F	55	2,5 litre	Cirrhose	2,-	5,27	16204
J...Paul	F	57	Sup.à 1,5 litre	Cirrhose	9,W32	12,W17	16104
R...Serge	F	39	Ancienne Majeure	Cirrhose	2,W32	7,12	16238
[...François	F	53	1,5 litre bière 3/4 litre vin	Cirrhose	2,10	8,18	16365
R...Antoine	F	55	1 litre vin 3 à 4 bière	Cirrhose micronodulaire	1,11	8,25	15982
[...Joseph	F	74	1,5 à 2 litres	Cirrhose micronodulaire	11,33	14,27	15444
J...Jean Marie	F	71	2 litres + apéritifs	Cirrhose avec stéatose	9,11	27,W35	13283
J...Marcel	F	43	1 litre vin + apéritifs	Cirrhose	9,W30	5,W40	16142
G...Enrio	I	50	certaine	Cirrhose micronodulaire, Stéatose	W32,-	5,W35	16331
J...Jean	F	54	certaine	Cirrhose micronodulaire, stéatose	3,29	12,14	16322
A...Michel	F	49	4 à 5 apéritifs + 1 litre	Cirrhose très évoluée	9,W33	12,14	16302
J...Roger	F	42	1,5 litre	Cirrhose, hépatite alcoolique	2,9	18,27	16396
N...Jean	F	53	1,5 litre	Cirrhose micronodulaire	1,11	8,W22	16417
L...Raymond	F	64	2 litres vin	Cirrhose micronodulaire Hépatite alcoolique	2,11	13,W35	16198
R...Raymond	F	57	4 à 5 litres	Cirrhose constituée	9,W32	W15,-	11753
R...Jean	F	53	certaine	Cirrhose alcoolique évoluée	2,10	5,W40	11993
J...Philippe	F	53	importante	Cirrhose nutritionnelle débutante	2,11	5,W22	10088
B...Guy	F	43	vin + bière	Cirrhose micronodulaire stéatose hépatite alcoolique	2,9	5,W15	10755
A...Roger	F	64	certaine	Cirrhose	3,W30	7,18	10741
A...Louis	F	75	importante	Cirrhose	11,28	5,12	9832
N...Joannès	F	45	2 l vin rouge	Cirrhose nutritionnelle	3,9	12,-	13269
J...Henri	F	53	1 l vin + apéritifs	Cirrhose et stéatose	1,9	12,W21	10823

NOM	Nat.	Age	Consommation	P. B. H.	Groupe HLA		N° Dossier
VE...Paul	F	52	2 litres vin	Cirrhose micronodulaire	1,3	14,W17	15299
OU...Jean	F	52	1,5 litre	Cirrhose	29,-	13,W17	14964
AB...Renée	F	50	Certaine	Cirrhose micronodulaire	2,W32	12,W15	11560
IR...Sophie	F	60	Certaine	Cirrhose	1,9	W16,18	12607
IC...Simone	F	53	Ancienne	Cirrhose	2,3	W15, W16	12525
UR...Georgette	F	60	Vin + apéritifs	Cirrhose	2,W32	12,W15	12535
AR...Jeanne	F	69	Certaine	Hépatome sur cirrhose	1,-	8,-	12832
ER...Jeanne	F	64	sup.à 1 litre vin + apéritifs	Cirrhose micronodulaire	11,W32	8,13	12595
UP...Ida	F	74	Certaine	Cirrhose micronodulaire	3,W30	5,W21	12662
AV...Eliane	F	50	Importante	Cirrhose à l'extrême début	2,10	W16, W 40	11732

SERVICE PROFESSEUR BRETTE ETHYLIQUES AVEC CIRRHOSE A LA P.B.H.

MAZ...Gilbert	F	51	1,5 l vin + bière	Cirrhose	3,-	7,W22	9882
VAS...Jacques	F	51	2 l. vin + apéritifs	Cirrhose avec stéatose	2,3	W35, W40	10028
VIV...Germain	F	72	2 l. vin	Cirrhose	1,W30	18,W16	10585
BLO...Marius	F	56	1,5 l.vin	Cirrhose avec stéatose	2,29	12,-	10400
BRU...Jacques	F	48	2 l. vin + 3 à 4 l. bière	Cirrhose avec stéatose	2,3	13,W21	10544
MAR...Jacques	F	29	importante	Cirrhose	2,-	12,-	10411
DUP...Georges	F	57	2 l. vin	Cirrhose	1,W30	13,15	10827
POR...Claudius	F	56	2 l. vin	Cirrhose	10,W32	40,W16	10659
BER...Paul	F	57	très sup. à 1 l. vin	Hépatite alcoolique aiguë sur cirrhose	2,W30	13,W17	10335
LAG...Louis	F	65	Certaine	Cirrhose	2,9	12,-	10333
MAR...Georges	F	69	très sup. à 1 l.	Cirrhose avec stéatose	10,-	18,W37	10367
MOR...Pierre	F	43	très sup. à 1 l.	Cirrhose avec stéatose	2,3	14,W22	9697
DUB...Jules	F	51	1 l. vin + 7 à 8 bières	Cirrhose débutante	10,W32	8,-	9910

NOM	Nat.	Age	Consommation	P. B. H.					Groupe HLA		N° dossier
OM...José	P	23	certaine depuis l'âge de 11 ans	Cirrhose					10,28	5,W16	8019
EB...Lucienne	F	53	Certaine	Cirrhose avec stéatose					2,3	7,-	9444
EA...Laura	F	48	Certaine	Cirrhose					2,-	5,-	9881
ER...Danièle	F	38	Apéritifs Digestifs	Cirrhose avec stéatose					9,10	5,W16	9678
HA...Edmonde	F	59	Bière	Cirrhose micronodulaire					2,9	W 17 W 22	10073
RA...Marie	F	55	Vin, Pastis, Bière	Cirrhose - hépatite alcoolique					9,W30	W35,40	10479
UG...Marie	F	45	Certaine	Cirrhose					3,11	7,27	3769
EF...Marie	F	47	Certaine	Cirrhose débutante					2,-	12,-	9868

N O M	Nat.	Age	Consommation	P. B. H.					Groupe HLA	N° dossier
				Ascite	Bil. Tot.	Proth.	Albumine	IgA		

SERVICE PPROFESSEUR GIRARD ETHYLIQUES AVEC CRITERES CLINICO-BIOLOGIQUES CIRRHOSE

RE...Victor	I	57	2 l. vin rouge	ponction	55,5g/l	45%	26	6,8	1,11	W22,W40	15495
CH...Hélène	F	66	vin + bière	ponction	42,5	42%	28	6,28	2,11	7,W35	12675
A...Renée	F	58	vin	ponction	96	31%	25	4,92	2,3	12,W35	11576

SERVICE PROFESSEUR BRETTE AVEC CRITERES CLINICO-BIOLOGIQUES DE CIRRHOSE

A...Emile	F	43	2 l. + pastis	ponction	294	49%	22	7,5	2,11	12,-	1646
Y...Pierre	F	62	1,5 l. vin	ponction	25	58%	26	11,33	10,11	W16,W22	10345
T...Paulette	F	44	Certaine	ponction	106	45%	24	10,92	11,29	12,W35	10586

SERVICE PROFESSEUR GIRARD ETHYLIQUES AVEC FIBROSE A LA P.B.H.

H...Louis	F	45	2 l vin rouge	Stéato-fibrose					2,-	7,-	16675
R...Oreste	I	78	Vin	Précirrhose + Stéatose					3,10	14,W35	16032
A...Daniel	F	31	Vin Apéritifs Pastis	Stéatose, Fibrose, Hépatite alcoolique					1,29	12,W17	16105
U...Maurice	F	45	Vin, Bière	Stéatose précirrhose					10,29	12,14	16110
Q...Marius	F	48	Plusieurs litres	Précirrhose, hépatite alcoolique					1,10	8,W15	16192
M...Léandro	P	44	2 l. vin	Précirrhose					1,2	12,W40	16418

NOM	Nat.	Age	Consommation	P. B. H.	Groupe HLA	N° dossier
SERVICE PROFESSEUR GIRARD ETHYLIQUES AVEC FIBROSE A LA P.B.H.						
OL...René	F	51	1,5 l. vin Apéritifs	Précirrhose	2,3	W35,- 16127
AC...Louis	F	46	2 l. vin	Stéatose + sclérose	2,29	W15,- 15976
RE...Marthe	F	70	Vin, Bière, Apéritifs	Stéato-fibrose	9,10	W16,- 12853
SERVICE DU PROFESSEUR BRETTE ETHYLIQUES AVEC FIBROSE A LA P.B.H.						
ONT...Gabriel	F	45	Vin, Apéritifs Bièrè	Stéato-fibrose	2,9	15,- 10178
AR...Marc	F	46	Certaine	Stéatose sclérose	2,29	12,14 7409
ER...Christian	F	28	Vin, Pastis	Stéatose sclérose	10,29	12,W21 10533
ON...Lucien	F	47	2 l. vin	Précirrhose	2,9	7,18 10343
AD...Paul	F		Certaine	Sclérose peu importante	2,W30	7,18 8214
HO...Raymonde	F	52	Vin, Bière	Fibrose portale	1,11	8,W 35 9991
AY...Denise	F	45	1,5 l. vin	Fibrose, hépatite alcoolique	2,W32	5,15 10380
SERVICE DU PROFESSEUR GIRARD ETHYLIQUES AVEC STEATOSE PURE OU PBH NORMALE						
ER...Jean	F	42	1,5 l. vin 2 l. bière	Normale	2,W32	12,W40 16407
AI...Maurice	F	54	Vin	Normale	2,29	7,12 16154
OL...Antoine	I	76	Vin	Normale	10,29	18,- 16292
ON...Henri	F	62	Vin	Sensiblement normale	1,2	7,8 9544
ER...Pierre	F	41	3 l. vin	Stéatose	9,29	8,- 15988
OR...Claude	F	47	1,5 l. vin	Stéatose	9,W30	12,W40 16138
AT...Robert	F	64	2 litres	Stéatose	9,-	14,- 16320
OU...J.Fran- çois	F	55	1 l.vin + bière + apéritifs	Stéatose	9,29	12,W35 16396
ER...René	Lux.	48	3 litres	Stéatose	1,2	7,W22 15534
OU...Raymond	F	55	Importante	Stéatose	9,10	5,W35 16074
AT...Vincenzo	I	55	3l. + apéritifs	Stéatose	1,2	18,- 16258
RI... Guy	F	43	2 litres	Stéatose	3,10	7,12 16240

Nom	Nat.	Age	Consommation	P. B. H.	Groupe HLA	N° dossier
SERVICE DU PROFESSEUR GIRARD ETHYLIQUES AVEC STEATOSE PURE OU PBH NORMALE						
ES...Victor	F	54	1 litre + Apéritifs	Stéatose	2,-	12,W15 16367
IR...Raymond	F	46	1,5 litre + Apéritifs	Stéatose	3,28	27,- 13637
SERVICE PROFESSEUR BRETTE ETHYLIQUES AVEC STEATOSE PURE OU PBH NORMALE						
EA...Paul	F	57	Vin + 15 Pastis	Normale	2,-	12,15 10587
OD...Roger	F	59	1,5 l. vin	Normale	28,29	12,40 10381
IA...Armand	F	47	Importante	Normale	2,28	14,- 10165
OL...Charles	F	52	Importante	Normale	2,-	W16, W21 10155
IO...Lucien	F	59	Certaine	Normale	2,-	12,13 10123
OS...Pierre	F	50	Importante	Normale	9,29	5,W15 9725
OL...Jean Pierre	F	38	Certaine	Discrètes altérations	9,-	W15, W17 9075
OU...Yolande	F	51	2 l. vin + 2 l. bière	Normale	9,-	W17, W22 9585
OU...Yves	F	31	3 l. vin, pastis rhum, bière	Stéatose	2,10	W35,- 10715
OM...Jean	Pol.	47	2 litres	Stéatose	9,-	7,12 10418
OM...Albert	F	37	1 l. vin + bière 4 pastis	Stéatose	9,29	12,W16 10486
IO...Jean	F	46	Vin	Stéatose	2,11	18,- 10092
CO...Guntès	Pol.	54	Importante	Stéatose	2,11	W 15, W35 7914
LO...Maurice	F	53	2 litres	Stéatose	1,2	5,8 9831
CO...René	F	50	3 litres	Stéatose	1,2	12,- 10477
DO...Marcel	F	44	Vin + Bière	Stéatose	3,9	7,W35 10447
DO...Roger	F	46	2 l. vin apéri- tifs, bière	Stéatose	2,10	12,18 10062
BO...Albert	F	29	Vin + Bière + Pastis	Stéatose	2,-	7,12 10268
NO...Georges	F	54	Vin + Bière	Stéatose	1,11	8,W35 10149
NO...Jean- Pierre	F	54	Vin + Pastis	Stéatose	9,10	15,18 10412
BO...Louis	Esp	43	Pastis	Stéatose	1,11	W32 W35 10437

IM...Roger	F	48	Vin	Stéatose	1,2	W15,-	10638
OP...Antoine	Esp	55	Vin	Stéatose	3,9	W35,-	10510
AR...Aimé	F	67	2 l. vin	Stéatose	2,9	12,W40	10509
AZ...Josette	F	57	Importante	Stéatose	3,28	W35,-	10539
AT...Danièle	F	35	Bière	Stéatose	2,W30	5,W35	10050

AR...Pierre	F	67	2 litres vin	Hépatocholangiome malin	3,W30	13,W35	16663
ER...Henriette	F	78	Vin + Bière + Apéritifs	Impossibilité d'affirmer ou non la cirrhose	3,11	W 35 W 40	12623

QUE...Fransique F	84	Vin	Lithiase du cholédoque	9,10	W16, W35	16478
ROC...Gérard F	38	1,5 l + Apéritifs	Antigène HBS (+)	1,9	12,W35	13373
PIO...Laurent F	58	2 l. vin	Ictère en 1947	2,-	W35,-	16543
LE...Claude F	57	2 litres	Ictère en 1954	9,W30	13,W15	15809

[illegible]

N O M	Nat.	Age	Consommation	Groupe HLA		N° dossier
SERV/ICE PROFESSEUR GIRARD ETHYLIQUES NE PRESENTANT PAS TOUS LES CRITERES CLINICO-BIOLOGIQUES DE CIRRHOSE.						
UF... René	F	56	1 litre 1/2 vin	1,9	8,12	16248
LU... Marc	F	49	1 l. vin + 1 l. Bière	9,W32	12,-	16464
RO...Emile	Ita.	54	20 Pastis 1/2 l. vin	29,-	12,W35	16441
IV... Roger	F	43	10 Apéritifs + 1/2 l. vin	2,9	W15,27	15120bis
OUP... Georgette	F	43	3 à 4 litres bière	2,-	7,12	12532
IB... Anna	F	61	sup.à 1 l. vin + Bière	2,29	12,W35	12745
AR... Yvonne	F	46	3 litres Bière	1,11	7,W35	12763
OU... Léonce	F	62	Importante	9,10	5,W35	12602
EL... Jeanine	F	48	Apéritif, vin, bière	11,W32	W22,-	12603
AC... Virginie	F	49	Apéritif, vin, bière	W30,W33	W22,W40	12722
RQ... Suzanne	F	55	Vin rouge	1,2	8,-	12606
RA... Geneviève	F	43	Vin en quantité in- chiffrable	2,-	13,W15	9193
AR...Sabine	F	73	Importante	2,11	W15,W17	11678

SERVICE PROFESSEUR BRETTE ETHYLIQUES NE PRESENTANT PAS TOUS LES CRITERES CLINICO-BIOLOGIQUES DE CIRRHOSE.						
HA...Auguste	F	48	Importante	1,3	7,14	9988
ERT... Nino	F	48	1 litre vin + 1 l. bière	28,W32	7,W22	5748
IR... Sergio	Sar- daigne	44	1 l. vin + 1 l. bière + apéritifs	9,W30	8,-	9691
ER... Roger	F	43	Vin + Pastis	9,10	12,W16	6907
RO... André	F	37	4 litres vin	3,10	8,W35	10185
DR... Hugues	F	58	Importante	9,10	12,W35	8586
DR... Emile	F	69	2 litres vin	2,-	18,-	10608
ET... Jean	F	55	Vin	3,W32	5,-	10645
AC... Jean	F	58	Importante	9,10	W15,27	10217
AT... Jean	Pologne	74	2 litres vin	2,29	12,27	10352

N O M	Nat.	Age	Consommation	Groupe HLA		N° dossier
SERVICE PROFESSEUR BRETTE ETHYLIQUES NE PRESENTANT PAS TOUS LES CRITERES CLINICO-BIOLOGIQUES DE CIRRHOSE.						
JUS... René	F	50	Importante	2,W30	7,14	10003
SER... Edouard	F	48	1 l. vin 2 l. bière rhum	2,W32	12,-	9611
EPE... Georges	F	75	2 litres vin	9,29	12,W21	7857
GAU... Charles	F	69	2 litres vin	10,29	12,-	9959
M. ... Jérôme	F	76	2 litres vin	2,W30	7,W21	10000
SOU... Alain	F	37	2 litres vin	2,3	W15,W22	10041
VAL... Louis	F	54	4 litres bière	1,2	5,12	10035
OZ... Alphonse	F	66	2 litres vin	1,9	8,-	10202
VIG... Raymond	F 48	Importante		1,3	7,8	10488
PAS... Antoine	F	61	Certaine	10,W30	W16,-	6281
BLA... Jean	F	63	3 litres vin	2,9	8,W35	7134
CUR... Louis	F	52	Vin	3,W32	8,14	10427
CAR... Jeannine	F	41	Vin + Bière	2,29	5,12	10489
MAS... M. Louise	F	48	Certaine	3,W33	5,14	10288
COC... Georgette	F	59	Certaine	3,9	7,W40	9971
CAR...M.Claudine	F	69	Certaine	9,29	12,W35	9999
PIR... Jeanne	F	66	Vin, apéritif, bière	1,W33	7,18	10052
TOR... M. Jeanne	F	66	Certaine	2,9	5,W21	10311
SAN... Dolorès	F	48	Certaine	29,-	12,-	10658

- 47 -
T A B L E A U I

	PB NORMALE ou STÉATOSE		FIBROSE		CIRRHOSE PB ou TABLEAU CLINICOBIOLOGIQUE		TEMOINS	
	N	F	N	F	N	F	N	F
1	8	20 %	4	25 %	9	14,8%	74	21,7%
2	20	50 %	9	56,25%	28	45,9%	177	51,9%
3	5	12,5%	2	12,5%	14	23 %	79	23,2%
9	14	35 %	3	18,75%	14	23 %	78	22,9%
10	6	15 %	5	31,25%	8	13,1%	26	7,6%
11	4	10 %	1	6,25%	16	26,2%	50	14,7%
28	4	10 %	0	0 %	2	3,3%	28	8,2%
29	7	17,5%	5	31,25%	4	6,6%	42	12,3%
W30	2	5 %	1	6,25%	7	11,5%	33	9,7%
W32	1	2,5%	1	6,25%	9	14,8%	29	8,5%
W33	0	0 %	0	0 %	2	3,3%	4	1,2%
Blancs	9	22,5%	1	6,25%	9	14,8%	59	17,3%
5	4	10 %	1	6,25%	12	19,7%	54	15,8%
7	7	17,5%	3	18,75%	6	9,8%	74	21,7%
8	4	10 %	2	12,5 %	6	9,8%	61	17,1%
12	15	37,5%	5	31,25%	16	26,2%	100	29,3%
13	1	2,5%	0	0 %	6	9,8%	14	4,1%
14	2	5 %	3	18,75%	5	8,2%	23	6,7%
W15	7	17,5%	4	25 %	7	11,5%	36	10,5%
W16	2	5 %	1	6,25%	8	13,1%	14	4,1%
W17	2	5 %	1	6,25%	5	8,2%	28	8,2%
18	5	12,5%	2	12,5 %	7	11,5%	26	7,6%
W21	1	2,5%	1	6,25%	3	4,9%	24	7 %
W22	3	7,5%	0	0 %	7	11,5%	13	3,8%
27	1	2,5%	0	0 %	5	8,2%	24	7 %
W35	10	25 %	3	18,75%	9	14,8%	75	22 %
W37	0	0 %	0	0 %	1	1,6%	10	3 %
W40	4	10 %	1	6,25%	8	13,1%	33	9,7%
Blancs	12	30 %	5	31,25%	11	18 %	66	19,2%
TOTAL	40		16		61		341	

- 42 -
T A B L E A U I I
=====

	Comparaison PB nle cirrhose		Comparaison cirrhose témoin		Comparaison PB nle témoin	
	FISCHER	WOOLF	FISCHER	WOOLF	FISCHER	WOOLF
=====						
1	0,48		1,45		0,06	
2	0,17		0,74		0,05	
3	1,72		0		1,76	
9	1,74		0		2,8	2,43
10	0,09		1,95		2,44	2,39
11	<u>4</u>	3,69	<u>5,11</u>	4,81	0,65	
28	1,94	1,74	1,87	1,63	0,12	
29	2,98	2,74	1,72		0,89	
W30	1,3	1,16	0,21		2,66	2,38
W32	<u>4,15</u>	3,15	2,31		1,71	1,59
W33	1,36		1,6		0,44	
Blanc	1,02		0,23		0,69	
=====						
1	1,7		0,56		0,88	
7	1,26		<u>4,58</u>	4,11	0,36	
8	0		2,93	2,34	1,54	
12	1,44		0,25		1,11	
13	2,08	1,72	3,71	3,38	0,26	0,21
14	0,41	0,31	0,19		0,34	
W15	0,77		0,05		1,75	
W16	1,79	1,67	<u>8,11</u>	7,15	0,06	
W17	0,42		0		0,46	
18	0,02		1,03		1,07	
W21	0,39	0,35	0,37		1,17	1,10
W22	0,46		<u>6,45</u>	5,73	1,16	
27	1,51		0,05		1,17	
W35	1,67	1,24	1,28		0,2	
W37	0,67		0,35		1,14	
W40	0,23		0,68		0	
Blanc	1,95		0,06		2,48	

RESULTATS ET DISCUSSION

=====

RELATION ENTRE LE SYSTEME H.L.A. ET LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE

Le tableau I montre la fréquence et le nombre de malades porteurs de chaque antigène H.L.A. dans chaque groupe :

- . éthyliques chroniques avec ponction biopsie normale ou stéatose
- . éthyliques chroniques avec fibrose
- . éthyliques chroniques avec cirrhose éthylique certaine
- . témoins

Le tableau II montre la valeur du test χ^2 estimée d'après la méthode de Fischer et dans certains cas d'après la méthode de Woolf exposée par Svejgaard.

Chaque groupe a été comparé deux à deux.

Il n'est apparu aucune différence significative entre le groupe des éthyliques avec cirrhose et le groupe des éthyliques à foie normal ou stéatosique. Nous n'avons également observé aucune différence entre chacun de ces deux groupes et le groupe des sujets témoins.

Nous n'avons pas fait entrer dans cette étude le groupe des malades avec fibrose, les données actuelles ne nous permettant pas de déterminer si cette fibrose peut se stabiliser voire régresser, ce qui nous amènerait à regrouper ces malades avec ceux à ponction biopsie normale ou stéatosique dans un groupe de malades "sans cirrhose", ou si cette fibrose n'est qu'un stade d'évolution vers la cirrhose. Nous devrions alors classer ces malades dans le groupe des cirrhotiques.

Ces résultats sont différents de ceux obtenus par R.J. Bailey (8) qui a déterminé la fréquence des antigènes d'histocompatibilité chez 63 alcooliques, 53 patients porteurs d'une cirrhose, 10 porteurs d'une stéatose

avec début de fibrose portale. Tous ces résultats ont été obtenus par ponction biopsie hépatique. Cet auteur a seulement éliminé les porteurs chroniques de l'antigène HBS et a retenu deux malades qui en furent porteurs transitoires, l'un d'eux ayant d'ailleurs développé une hépatite B. Chaque groupe fut comparé à un groupe de 95 témoins.

L'antigène H.L.A. B8 est retrouvé de manière plus fréquente chez les malades avec cirrhose : 24 patients (45%) contre 25% des témoins, ce qui correspond à une valeur p de 0,025. La probabilité corrigée n'étant cependant pas significative.

Dans le groupe des malades sans cirrhose, cet auteur ne relève pas d'augmentation de fréquence de l'antigène H.L.A. B8. Enfin, il note l'absence de l'antigène A28 dans le groupe des cirrhotiques alors qu'il est présent chez 15% des témoins (14 cas).

Nos résultats concordent par contre avec ceux de Scott (59) qui ne révèlent aucune différence significative dans la comparaison de 18 malades avec stigmates cliniques de maladie chronique du foie et une absorption prolongée de grosses doses d'alcool sans autre cause apparente de cirrhose (15 de ceux-ci avaient une cirrhose confirmée histologiquement, les trois autres n'ont pas eu de biopsie) (un Indien et 17 Caucasiens) avec 900 sujets témoins.

H. Bell (9) avait fait une étude sur 41 malades alcooliques, 25 patients (8 femmes et 17 hommes de 37 à 74 ans, moyenne 58 ans) présentaient une cirrhose affirmée par biopsie hépatique. Les 16 autres (3 femmes et 13 hommes âgés de 39 à 75 ans, moyenne 56 ans) n'avaient pas de cirrhose (12 avaient une stéatose, 4 une hépatite alcoolique). Ces malades ont été typés pour 20 antigènes du système H.L.A. et chacun des deux groupes comparé à un groupe de 153 sujets témoins par le test de X2 corrigé.

Cet auteur retrouve une différence significative (Pc inférieure à 0,02) pour l'antigène H.L.A. BW40 qu'il observe chez 52% des cirrhotiques (13 malades) contre 18% des témoins (28 cas). La fréquence du

H.L.A. BW40 n'étant pas augmentée dans le groupe des malades sans cirrhose par rapport au témoin.

Les différences dans ces résultats peuvent relever de diverses causes :

- l'alcoolisme des pays où ont été faites ces études (Angleterre, Norvège), a certainement d'importantes différences portant aussi bien sur le type d'alcool consommé que sur le mode d'intoxication. Dans notre étude, il s'agit essentiellement d'un alcoolisme à vin. 52% de nos malades consomment uniquement du vin, 42% plusieurs types d'alcools mais surtout du vin. Deux malades buvaient uniquement de la bière, un exclusivement du pastis. Dans 26 cas les boissons ingérées n'ont pas été déterminées. Il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de différence importante dans le type d'alcoolisme de nos différents groupes. 50% des malades avec ponction biopsie hépatique normale ou stéatosique et 53% des cirrhotiques ne buvaient que du vin. 44% des malades avec ponction biopsie normale ou stéatosique et 40% des cirrhotiques consommaient plusieurs types de boissons alcoolisées mais essentiellement du vin. Il semble donc qu'en France le type d'alcool consommé n'ait pas d'influence sur la toxicité hépatique. La définition de l'alcoolisme ainsi que la boisson ingérée n'est pas donnée dans les travaux précédemment cités.

- les pourcentages de femmes et d'hommes dans les différentes études pourraient jouer un rôle. Nous ne connaissons pas ceux de Bailey. Bell a 26% de femmes (32% dans le groupe des cirrhotiques, 18% dans le groupe sans cirrhose) et il y a 5 femmes parmi les 18 malades étudiés par Scott (28%). Pour notre part nous avons 20% de femmes : 29% dans le groupe des cirrhotiques, 7% parmi les malades à ponction biopsie normale ou stéatosique. Il ne semble pas que ces importantes différences puissent influencer une relation H.L.A.-maladie puisqu'il n'y a pas de différence dans la répartition des antigènes d'histocompatibilité suivant le sexe.

- l'âge des malades doit également être étudié bien que le groupage H.L.A. ne se modifie pas avec lui. La moyenne d'âge de nos malades avec cirrhose est de 54 ans, le groupe avec foie sain ou stéatosique a une

moyenne d'âge de 50 ans. On peut donc se demander si cet écart ne permettrait pas à certains malades du dernier groupe de développer une cirrhose. Il nous semble que les critères d'alcoolisme chronique évoluant depuis plus de 10 ans et que les résultats histologiques ne montrant que des lésions de stéatose sans hépatite alcoolique ou fibrose notable permettent de réduire cette éventualité. Il aurait cependant été intéressant de rechercher l'existence chez ces malades d'une sclérose centrale périveineuse qui semble actuellement bien être avec l'hépatite alcoolique un bon critère d'évolutivité vers la cirrhose. Nous ne connaissons pas l'âge des malades de Bailey. Ceux de Scott ont une moyenne d'âge de 48 ans (tous sont cirrhotiques). Ceux de Bell ont un âge moyen de 58 ans pour les cirrhotiques, 56 ans pour les malades sans cirrhose.

- les critères retenus pour le diagnostic de cirrhose pourraient également jouer un rôle dans la discordance des résultats.

Bailey et Bell n'ont retenu que des malades avec ponction biopsie hépatique. Scott a 15 malades avec biopsie et nous ne connaissons pas les critères clinicobiologiques qu'il retient pour le diagnostic de cirrhose chez ses trois derniers malades.

Dans notre étude, nous avons choisi des critères clinicobiologiques traduisant une atteinte hépatique grave tel que le diagnostic de cirrhose ne nous paraisse pas discutable. Il faut cependant remarquer que nos résultats ne seraient pas modifiés si l'on ne considérait que les cas biopsiés. Il n'existe en effet aucune différence significative entre les différents groupes de malades biopsiés, et entre chacun de ces groupes et les témoins. Nous avons également voulu éliminer tout autre facteur potentiellement cirrhogène (hépatite virale, médicamenteuse ou toxique avérée ou présumée, malades porteurs de l'antigène HBS ou de l'anticorps anti HBS, malades ayant présenté une obstruction de la voie biliaire principale, malades présentant une cardiopathie susceptible d'entraîner une hyperpression cave inférieure prolongée ou porteurs d'une hémochromatose). Le rôle de l'alcool dans l'étiologie de la cirrhose étant ainsi très probable. Bailey semble avoir retenu deux malades porteurs transitoires de l'antigène HBS dont l'un développa une hépatite aiguë B. Nous ne connaissons pas les critères

d'exclusions de Bell et Scott n'a retenu que des malades ne présentant aucune autre cause apparente de cirrhose.

- enfin la répartition des malades en groupes a été effectuée de manière différente. Si les mêmes critères histologiques ont été retenus pour le diagnostic de cirrhose, Bailey a regroupé avec les malades à foie stéatosique ceux porteurs d'une fibrose débutante et Bell ceux avec foie stéatosique et hépatite alcoolique. Les deux auteurs ne faisant ainsi que deux groupes : malades avec cirrhose, malades sans cirrhose. Mais ces différences nosologiques n'ont pas d'influence dans les résultats qu'ils obtiennent puisque ceux-ci ne concernent que la comparaison cirrhotiques-témoins.

Les autres études que nous avons retrouvées dans la littérature et qui recherchent une relation entre H.L.A. et cirrhose nous paraissent difficilement comparables à notre travail.

- l'étude de M. Simon (61) portant sur 22 patients avec hémochromatose secondaire à une maladie alcoolique du foie, 38 patients avec hémochromatose idiopathique, et 240 témoins, avait pour buts essentiels de montrer la relation des antigènes H.L.A. A3 et H.L.A. B14 avec l'hémochromatose idiopathique, alors que la fréquence de ces antigènes (comme celle de tous les antigènes du système H.L.A.) n'est pas différente entre malades avec hémochromatose d'origine éthylique et témoins. Les 22 malades avec hémochromatose (1 femme et 21 hommes de 29 à 68 ans ; moyenne 46,5 ans) présentaient tous un alcoolisme chronique, les ponctionsbiopsies du foie révélaient : 10 hépatites alcooliques, 11 cirrhoses, et 16 stéatoses mais nous ne connaissons pas le détail des phénotypes H.L.A. pour chaque groupe. Nous ne pouvons donc pas comparer ces résultats avec les nôtres d'autant que ces malades présentant tous une surcharge ferrique ne constituaient pas un groupe d'alcooliques choisi au hasard.

- les travaux japonais de Ohkubo et Coll. (54) montrent la prédominance des antigènes H.L.A. B5 et H.L.A. BW22 J dans les cirrhoses

hépatiques idiopathiques (les plus fréquentes au Japon). Ces résultats ne sont pas comparables aux nôtres pour deux raisons essentielles :

- . il s'agit de cirrhoses non éthyliques

- . la répartition des antigènes H.L.A. chez les Japonnais est différente de celle observée chez les Caucasiens. Ainsi l'antigène H.L.A. BW22 J est pratiquement absent chez les Caucasiens alors qu'il est trouvé chez 10% des Japonnais et seulement 15% des Caucasiens. L'antigène HLA B5 est présent chez 32% des Japonais et seulement 15% des Caucasiens.

Aucun auteur n'a comparé de groupe de malades éthyliques avec un foie sain ou stéatosique avec un groupe de cirrhotiques.

La discordance de ces résultats montre donc que la relation entre le système H.L.A. et la cirrhose alcoolique est, si elle existe, très faible, nécessitant alors une étude sur un très grand nombre de malades pour être mise en évidence.

Cependant même si dans une telle étude une relation était trouvée, elle ne reflèterait que mal le fait que 50% des alcooliques chroniques seulement développent une cirrhose. Il faudrait de toute façon chercher d'autres facteurs favorisants génétiques ou d'environnement. Cette étude n'exclut donc pas l'existence de facteur génétique prédisposant à la cirrhose mais elle montre que si ce facteur existe il n'est probablement pas lié aux gènes H.L.A. et que d'autres marqueurs génétiques devront être utilisés pour le mettre en évidence.

RELATION ENTRE LE SYSTEME H.L.A. ET L'ALCOOLISME CHRONIQUE

Nous n'avons considéré dans cette étude que le critère d'alcoolisme chronique tel qu'il a été défini précédemment : consommation de plus de 150 g d'alcool pur par jour, depuis plus de 10 ans. Nous n'avons pas tenu compte de l'état hépatique de nos malades ou de la pathologie qui pouvait être associée à l'éthylisme. 167 éthyliques chroniques, originaires d'Europe de l'Ouest, ont été étudiés. 42 femmes et 125 hommes de 23 à 84 ans (moyenne d'âge 53 ans). Ces malades ont été typés pour 27 antigènes du système H.L.A. dans le laboratoire du Dr. Betuel.

L'adjonction des 50 malades qui présentaient des critères d'exclusion lors de notre première étude n'a pas modifié la fréquence des différents modes d'alcoolisation puisque :

- . 67 malades (52%) ne buvaient que du vin
- . 54 malades (42%) buvaient plusieurs types d'alcool mais essentiellement du vin
- . 6 malades buvaient uniquement de la bière
- . 2 malades ne consommaient que du pastis.

Dans 38 cas, les boissons ingérées ne sont pas déterminées.

Nous avons utilisé pour nos comparaisons statistiques le groupe de 341 sujets témoins considérés précédemment. Aucun de ces témoins ne présentait d'alcoolisme chronique.

La comparaison entre les deux groupes a été effectuée par le test de χ^2 en tableau 2 x 2 pour chaque antigène, la probabilité d'erreur étant corrigée en la multipliant par le nombre d'allèles testés.

- 56 -
T A B L E A U I I I
=====

		ETHYLIQUES CHRONIQUES		TEMOINS		TEST DE X2	
		Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence	Fischer	Woolf
L O C U S A	1	32	19,16%	74	21,7%	0,43	
	2	75	44,91%	177	51,9%	2,16	
	3	31	18,56%	79	23,2%	1,43	
	9	48	28,74%	78	22,9%	2,08	
	10	27	16,16%	26	7,6%	8,81	8,01
	11	25	14,97%	50	14,7%	0	
	28	7	4,19%	28	8,2%	2,81	2,6
	29	25	14,97%	42	12,3%	0,7	
	W30	17	10,17%	33	9,7%	0,03	
	W32	17	10,17%	29	8,5%	0,39	
	W33	5	2,99%	4	1,2%	2,03	1,91
	Blancs	25	14,97%	59	17,3%	0,43	
L O C U S B	5	23	13,77%	54	15,8%	0,36	
	7	25	14,97%	74	21,7%	3,2	
	8	20	11,97%	61	17,1%	2,8	
	12	53	31,73%	100	29,3%	0,3	
	13	10	5,98%	14	4,1%	0,87	
	14	14	8,38%	23	6,7%	0,42	
	W15	24	14,37%	36	10,5%	1,59	
	W16	15	8,98%	14	4,1%	5,02	4,93
	W17	9	5,38%	28	8,2%	1,35	
	18	16	9,58%	26	7,6%	0,57	
	W21	8	4,79%	24	7 %	0,95	
	W22	14	8,38%	13	3,8%	4,62	4,20
	27	9	5,38%	24	7 %	0,48	
	W35	35	20,95%	75	22 %	0,08	
	W37	1	0,59%	10	3 %	2,85	2,33
	W40	16	9,58%	33	9,7%	0	
	Blancs	42	25,14%	66	19,2%	2,25	
		167		341			

Le tableau III montre la fréquence et le nombre de sujets porteurs de chaque antigène H.L.A. dans nos deux groupes (éthyliques chroniques, témoins), la valeur du test X^2 estimée selon la méthode de Fischer et dans certains cas d'après la méthode de Woolf.

Les résultats obtenus ne font apparaître aucune différence significative dans la répartition des antigènes H.L.A. de chaque groupe.

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence un facteur génétique lié au système H.L.A. prédisposant à l'éthylisme chronique.

L'existence d'un tel facteur reste donc très hypothétique. Il faut cependant noter que la multiplicité et l'intrication des causes qui conduisent à l'alcoolisme rendent l'identification de chacune d'elles difficile. En effet, s'il existe un facteur génétique favorisant l'éthylisme, celui-ci n'est qu'un cofacteur associé à beaucoup d'autres (affectifs, sociaux ...). La mise en évidence de cet hypothétique facteur pourrait donc nécessiter une étude portant sur un très grand nombre de cas.

Quoi qu'il en soit, même s'il apparaissait alors une relation H.L.A.-alcoolisme, celle-ci ne constituerait qu'un témoin de l'existence de ce facteur génétique. Elle ne pourrait en aucun cas être utilisée comme aide au diagnostic d'éthylisme chronique.

C O N C L U S I O N S

=====

Le rôle de facteurs génétiques favorisant d'une part l'alcoolisme et d'autre part le développement d'une cirrhose chez l'alcoolique chronique a souvent été discuté.

Dans un premier temps nous avons voulu mettre en évidence l'existence d'un facteur génétique prédisposant l'alcoolique chronique à la cirrhose. Nous avons pour cela étudié par microlymphocytotoxicité 27 antigènes HLA des loci A et B chez 117 alcooliques chroniques (93 hommes, 24 femmes, âge moyen 52 ans) ayant absorbé plus de 150 g d'alcool par jour pendant plus de 10 ans.

Chez 111 de ces sujets, un document histologique hépatique a pu être obtenu. Dans les six autres cas, la cirrhose a été affirmée par l'association d'une ascite, d'un taux plasmatique de bilirubine supérieur à 25 g/litre, d'albumine inférieur à 30 g/litre, d'IgA supérieur à 5 g/litre, de prothrombine inférieur à 60%.

Les sujets présentant ou ayant pu présenter un autre état pathologique potentiellement cirrhogène avaient été exclus de cette étude, de même que ceux non originaires d'Europe de l'Ouest.

Les alcooliques ont été répartis en 3 groupes :

- groupe I : 40 sujets dont le foie est apparu sain ou stéatosique.
- groupe II : 16 sujets avec fibrose portale discrète sans caractère annulaire
- groupe III : 61 sujets porteurs d'une cirrhose affirmée histologiquement dans 55 cas, et sur les critères clinicobiologiques énoncés ci-dessus dans 6 cas.

Les fréquences phénotypiques des antigènes HLA des sujets des groupes I et III ont été comparées entre elles et à celles d'une population de 341 témoins donneurs de sang, par le test de χ^2 effectué selon la méthode de Fischer, la probabilité d'erreur étant corrigée en la multipliant par le nombre d'allèles testés.

Nous n'avons pas trouvé de modifications significatives de la répartition des allèles entre ces différents groupes.

Dans un second temps, afin de rechercher un éventuel facteur génétique favorisant l'alcoolisme, nous avons adjoint aux 117 malades précités 50 autres éthyliques chroniques originaires d'Europe de l'Ouest ; Cette deuxième étude portait donc sur 167 éthyliques chroniques (125 hommes, 42 femmes, âge moyen 53 ans) groupés pour 27 antigènes HLA des loci A et B.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative dans la répartition des allèles entre ces 167 sujets et les 341 témoins.

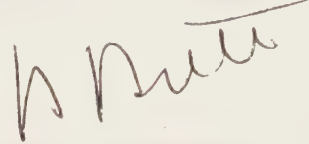
Ces résultats ne font donc apparaître aucune relation entre le système HLA et la cirrhose alcoolique et ne confirment pas les données antérieures faisant état dans cette affection d'une fréquence exagérée des antigènes HLA B8 ou HLA BW40. Ils ne montrent également aucune relation entre le système HLA et l'appétence alcoolique.

L'existence de facteurs génétiques favorisant la conduite d'alcoolisation et la cirrhose chez l'alcoolique chronique n'est pas prouvée par cette étude.

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD


Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

Le Président de la Thèse



VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 17 AVE. 1979

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON


Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - ACTIS G., PONZETTO A., RIZZETTO M.
Cell mediated immunity to acetaldehyde in Alcoholic liver disease
demonstrated by leucocyte migration test.
Digestive diseases, vol n° 23 n° 10 october 1978 p. 883-886.
- 2 - AMIEL J.L.
Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease
Histocompatibility testing 1967 p. 79-81 Munksgaard.
- 3 - ANONYME
How important are genetic influences on alcohol dependence
British Medical Journal 26 november 1977 p. 1371-1372.
- 4 - ANONYME
Chronic effects of ethanol
British Medical Journal 5 August 1978 p. 381-382
- 5 - ANONYME
Towards prevention of alcoholic liver disease.
The Lancet August 12 1978 p. 353-354.
- 6 - ANONYME
How does alcohol damage the liver ?
British Medical Journal 23, 30 December 1978 p. 1733-1734.
- 7 - BACH F.H., VAN ROOD J.J.
The major histocompatibility complex. Genetics and biology.
The New England Journal of Medecine 1976 n° 295 in 3 parts p. 806-813, 872-878, 927-936.

- 8 - BAILEY R.J., KRASNER N., EDDLESTON A.L. W.F.
Histocompatibility Antigens, autoantibodies and immunoglobulins in alcoholic liver disease.
British Medical Journal 1976 2 p. 727-729.
- 9 - BELL H., NORDHAGEN R.
Association between HLA BW40 and alcoholic liver disease with cirrhosis.
British Medical Journal 1 April 1978 p. 822.
- 10 - BENACERRAF B., Mc DEVITT H.O.
The histocompatibility-linked immune response genes
Science 175, p. 273, 1972.
- 11 - BERTRAND J.L., BRETTE R.
Métabolisme intrahépatique de l'alcool.
LYON Médical 1972 227, 2, p. 111-115
- 12 - BODMER W., THOMSON G.
Population genetics and evolution of the HLA system.
In ; HLA and disease, ed. J. D usset and A. S ejgaard 1977 p. 280-295
Munksgaard Copenhagen.
- 13 - BOREL J.,
Du concept de dégénérescence à la notion d'alcoolisme dans la médecine contemporaine.
Causse et Cie Editeurs Imprimeurs Montpellier.
- 14 - BREWERTON D.A., CAFFREY M., ART F.D. and al.
Ankylosing spondylitis and HLA B27.
Lancet I. 904-907 1973.
- 15 - CORDELLIER DOMBES
Immunologie médicale.
Ed. Cro an Rocques 86 Rue de Paris-Lille 1975 tome 2 152-157.

- 16 - CRUZ COKE R.
Inheritance of alcoholism.
The Lancet December 10 1966 1282-1284
- 17 - DAUSSET J.
Leucoagglutinins IV leucoagglutinins and blood transfusion.
Vox Sang. 4 190-198 1954.
- 18 - DAUSSET J.
Nouvelle revue Française d'hématologie 1974 (14) p. 537-539.
- 19 - DAUSSET J.
Le complexe HLA
La Nouvelle Presse Médicale 1976, 5, n° 20, p. 1301-1304, p. 1477-1482.
- 20 - DAUSSET J. and SVEJGAARD A. ed.
HLA and disease.
Munksgaard Copenhagen 1977.
- 21 - Mc DEVITT H.O. and BODMER W.F.
HLA Response genes and disease.
Lancet I 1269-1274 1974.
- 22 - DOHERTY P., ZINKERNAGEL R.
H2 compatibility requirement for T cell mediated lysis of target cells
infected with lymphocytic choriomeningitis virus (different cytotoxic-
T-cell specificities are associated with structures coded for in H-2K
or H-2D)
J. of Experimental Medicine 141 1427-1436 1975
- 23 - EDDLESTON AL.WF. WILLIAMS
HLA and liver disease (Alcoholic liver disease)
British Medical Bulletin 1978 vol. 34 n° 3 p. 299-300.
- 24 - EY Henri, BERNARD P., BRISSET Ch.
Manuel de psychiatrie 1974
Masson et Compagnie Editeurs 120 Bld. St Germain PARIS VI

- 25 - FALK J. and OSOBA O.
The association of the human histocompatibility system with Hodgkin's disease.
J. Immunogenetics 1 53-61 1974.
- 26 - FESTENSTEIN M., MORRIS P.J.
Histocompatibility testing 1977.
Ed. WF Bodmer J.R. Batchelor Munksgaard Copenhagen.
- 27 - FERRARA G.B., TOSI R.M., LONGO A. and Al.
Low immunogenicity of the third HLA series.
Transplantation 20 p. 340-343 1975
- 28 - FOUET P.
Abrégé d'hépatologie
Masson Editeur 120 Bld Saint Germain PARIS VI.
- 29 - FU S.M., KUNNEL H.G., BRUSMAN H.P., ALLE F.H., FORINO M.
Evidence for linkage between HLA histocompatibility genes and those involved in the synthesis of second component of complement.
Journal of Exp. Medicine 140, p. 1108-1111 1974.
- 30 - GERNEZ RIEUX Ch., GERVOIS M.
Eléments de Médecine Préventive santé publique et hygiène.
L'homme et la société p. 349-354
Ed. Flammarion, 20 Rue de Vaugirard PARIS VI.
- 31 - GOODWIN DW.
Is alcoholism hereditary ?
Arch. Gen. Psychiatry vol. 25 p. 545-549.
- 32 - GOODWIN D.W.
Genetic and experiential antecedents of alcoholism.
A prospective study.
Alcoholism: clinical and experimental research vol. 1 n° 3 July 1977
p. 259-265.

- 33 - GOODWIN D.W., SCHULINGER
Alcoholism and depression in adopted out daughters of alcoholics.
Arch. Gen. Psychiatry 34 (7) July 1977 p. 751-755.
- 34 - GOODWIN D.W.
Psycho pathology in adopted and non adopted daughters of alcoholics.
Arch. Gen. Psychiatry 34 (9) Sept. 1977 p. 1005-1009.
- 35 - GORER P.A.
The detection of antigenic differences in mouse erythrocytes by the
employment of immune sera.
British Journal of Exp. Pathology 17-p. 42-50 1936.
- 36 - HAMZA M., BENAYED H., SOHIER R., BETUEL H.
Fréquence de l'antigène HLA B5 au cours de la maladie de Behçet.
La nouvelle presse médicale 21 octobre 1978 7, n° 36, p. 3263.
- 37 - HISTOCOMPATIBILITY TESTING 1975. Ed. F. KISSMEYER - NIELSEN
Munksgaard (Copenhagen).
- 38 - JORGENSEN E., LAMM L.U., KISSMEYER-NIELSEN F.
Mixed lymphocyte culture with inbred individuals. An approach to MLC
typing.
Tissue Antigens 3 p. 323-339 1973.
- 39 - KISSMEYER-NIELSEN F., KJERBYE K.E. and LAMM L.U.
HLA in Hodgkin's disease III. A prospective study.
Transplant Revue 22 p. 168-174 1975.
- 40 - KLASTIN G.
Alcohol and its relation to liver damage.
Gastroenterology nov. 1961 vol. 41 n° 5 p. 443-451.

- 41 - KOURILSKI F.M., DAUSSET J., FEINGOLD N. and Al.
Leucocyte groups and acute leukaemia.
J. Nat. Cancer Inst. 41 p. 81-87 1968.
- 42 - LEREBoullet Jean
L'alcoolisme, les cahiers Baillière
Editions J.B. Baillière 19 Rue Hautefeuille Paris VI.
- 43 - LERY N., ROUZIOUX J.M., VEDRINE J.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Intoxications et Maladies par agents
physiques 16047-A20-130 1-20 (9-1976).
- 44 - LIEBER C.S.
Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury
The New England Journal of Medicine - Seminar in Medicine of the beth Israel
Hospital, BOSTON 20 April 1978 p. 888-893.
- 45 - LILLY F., BOYSE E.A. and OLD L.J.
Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis.
Lancet II 1964, 1207-1209.
- 46 - LINDBERG J., LINDHOLM A., LUDIN P., IWARSON S.
Trigger factors and HLA antigens in chronic active hepatitis.
British Medical Journal 11 October 1975 p. 77-79.
- 47 - MANN J.A.
Role of immune factors in alcoholic liver injury.
Gastroenterology vol. 74 n° 2 part. 1 1978, p. 282-283.
- 48 - MEDAWAR P.B.
The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits.
J. Anat. 78 p. 176-200 1944

- 49 - MEMPEL W., GROSSE WILDE H., BAUMANN P. et Al.
Population genetics of the MLC response : typing for MLC determinants
using homozygous and heterozygous reference cells.
Transpl. Proc. 5 p. 1529-1534 1973
- 50 - MIHAS A.A., BULL D.M., DAVIDSON C.S.
Cell mediated immunity to liver in patients with alcoholic hepatitis
The Lancet 26 April 1975 p. 951-952
- 51 - MINAIRE P., BETUEL H., PILONCHERY G.
Système H.L.A. chez les blessés médullaires atteints de paraostéo-
arthropathies neurogènes.
La nouvelle presse médicale 7 octobre 1978, 7, n° 34 p. 3044.
- 52 - MOLLER G. Ed.
HLA and disease.
Transplant. Rev. 22 1975
- 53 - MURPHY G.P. Ed.
HLA and Malignancy
A.R. Liss inc. New York 1977
- 54 - OHKUBO A., OKIMOTO K., IWASAKI Y. and Al.
Association of human leucocyte antigen (HLA) - B5
on BW22-J with hepatic cirrhosis of apparently unknown etiology.
Tohoku. J. exp. Med. 1977, 123, p. 257-263.
- 55 - PAYNE R., ROLFS M.R.
Foeto maternal leucocyte incompatibility
J. Clin. Invest., 37, p. 1756-1763 1958.
- 56 - PLANTEY F.
Genotype HLA chez les malades atteints d'affections psychiatriques
La Nouvelle Presse Médicale 11 février 1978, 7, n° 6, 471.

- 57 - RUSSEL T.J., SCHULTES L.M. and KUBAN D.J.
Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis
New England J. Med. n° 287 p. 738-740 1972
- 58 - RUTSTEIN D., WEECH R.L.
Genetics and addiction to alcohol.
New England J. Med. n° 298, n° 20 p. 1140-1141.
- 59 - SCOTT B., RAJAH S.M., LOSOWSKY M.S.
Histocompatibility antigens in chronic liver disease
Gastroenterology vol. 72 p. 122-125 1977.
- 60 - SHREFFLER D.C., OWEN R.D.
A serologically detected variant in mouse serum : inheritance and
association with histocompatibility - 2 Locus.
Genetics 48, p. 9-25 1963.
- 61 - SIMON M., BOUREL M., GENETET B.
Idiopathic hemochromatosis and iron over load in alcoholic liver
disease : differentiation by HLA phenotype.
Gastroenterology n° 73 p. 655-658 1977.
- 62 - SIMON M., BOUREL M., GENETET B., and FAUCHET R.
Idiopathic hemochromatosis.
New England J. Med. 297, p. 1017-1021 1977.
- 63 - SNELL G.D.
Methods for the study of histocompatibility genes.
J. Genet. 49, p. 87-108 1948.
- 64 - SNELL G.D., DAUSSET J., NATHESON S.
Histocompatibility.
Academic Press., New York 1976

- 65 - STASTNY P.
Association of the B cell allo antigen DRW4 with rhumatoïd arthritis.
New England J. Med. 298 p. 869-871 1978.
- 66 - SVEJGAARD A.
Isoantigenic systems of human blood platelets - A survey
Ser. Haematol., 11, 3, 1969.
- 67 - SVEJGAARD A., JERSILD C., NIELSEN L.S., BODMER W.F.
HLA antigens and disease statistical and genetical considerations.
Tissue Antigens (1974), 4, p. 95-105.
- 68 - SVEJGAARD A., HAUGE M., JERSILD C., and al.
The HLA system. An introductory survey.
Monographs in human genetics, n° 7, 1975, Karger, Basel.
- 69 - TANIGAKI N., PRESSMAND
The basic structure and the antigenic characteristics of HLA antigens.
Transplant Revue 21 p. 15-34 1974.
- 70 - TERASAKI P.I. Mc CLELLAND J.D.
Microdroplet assay of human serum cytotoxins.
Nature (Lond.) 204, p. 998-1000 1964
- 71 - THOMAS M.
De l'alcool à la cirrhose.
La Revue du Praticien T 26 n° 51 11 Nov. 1976 p. 3559-3568.
- 72 - UGARTE G., ITURRIAGA H., PEREDA T.
Possible relationship between the rate of ethanol metabolism and the
severity of hepatic damage in chronic alcoholics.
The american Journal of digestive diseases. Vol. 22 n° 5 May 1977
p. 406-410.
- 73 - VAN DEN TWEEL J.G. and Al.
Typing for MLC (L.D.) I. Lymphocytes from cousin marriage offspring as
typing cells.
Transplant. Proc., 5, p. 1535 1973.

- 74 - VAN ROOD J.J., BERNISSE J.G., VAN LEEUWEN A.
Leucocyte antibodies in sera from pregnant women.
Nature, (Lond.) 181 p. 1735-1736 1958.

- 75 - VAN ROOD J.J.
Leucocyte grouping. A method and its application.
Thesis Leiden 1962.

- 76 - VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A., KEUNING J. and Al.
The serological recognition of the human M.L.C. determinant using
a modified cytotoxicity technique.
Tissue Antigens. 5, p. 73-79 1975.

- 77 - VAN WAES L., LIEBER C.S.
Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver : an index
of progressive liver injury.
Gastroenterology 73 p. 646-650 1977.

- 78 - VINCENT C., REVILLARD J.P., BETUEL H.
Purification of HLA antigens from urine.
Transplantation, 22, p. 500-507, 1976.

- 79 - WHO
Nomenclature for factors of the HLA system.
Bull. Med. Hlth. Org. 39 : p. 483-486 1968.

- 80 - ZETTERMAN R., LUISIDA-OPPER A., LEEVY C.M.
Cell. Mediated immunity to liver in patients with alcoholic hepatitis.
LANCET 1. p. 951-953 1975.

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85